

Année 1964.

Série E - N° 131

THESES

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Patrick BOURRINET

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

1ère Thèse :

ETUDE CHEZ L'ANIMAL
DE L'INFLUENCE DE L'ALCOOLISATION
AIGUE ET CHRONIQUE
SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

2e Thèse :

Propositions données par la Faculté

Soutenues le : 18 Juin 1964

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER Président

J.E. COURTOIS
P. ROSSIGNOL Examineurs

Année 1964.

Série E - N° 131

THESES

présentées

A LA FACULTE DE PHARMACIE

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Patrick BOURRINET

Assistant à la Faculté de Pharmacie

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

1ère Thèse :

ETUDE CHEZ L'ANIMAL

DE L'INFLUENCE DE L'ALCOOLISATION

AIGUE ET CHRONIQUE

SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

2e Thèse :

Propositions données par la Faculté

Soutenues le : 18 Juin 1964

JURY : MM. A. QUEVAUVILLER Président

J.E. COURTOIS

P. ROSSIGNOL

Examineurs



PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM.	G. VALETTE, O. *, C. U....	<i>Doyen</i>
	M. M. JANOT, O. *, C. U....	<i>Assesseur</i>
	P. MALANGEAU, O. U.....	<i>Assesseur</i>
	L. RODINEAU, *, O. U.....	<i>Secrétaire Général</i>
Mme	S. FERRARI, U.....	<i>Attachée Principale</i>
MM.	L. JEANDEL, O. U.....	<i>Attaché</i>
Mme	C. PEILLON,.....	<i>Attachée</i>
Mlle	G. BIDEAU,.....	<i>Secrétaire</i>
Mme	S. CERTAIN, O. U.	<i>Secrétaire</i>
	M. COUSIN,.....	<i>Secrétaire</i>
MM	A. DROUILLY, O. U.....	<i>Secrétaire</i>
Mme	M. L. ESPINASSE, O. U.....	<i>Secrétaire</i>
Mlle	A.M. FAVERJON,.....	<i>Secrétaire</i>
MM.	G. FROISSART, O. U.....	<i>Secrétaire</i>
Mme	L. WARNESSON,.....	<i>Secrétaire</i>

DOYEN HONORAIRE

M.	R. FABRE, C. *, C. U....	<i>Membre de l'Institut</i>
----	--------------------------	-----------------------------

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.	M. DELEPINE, C. *, C. U..	<i>Membre de l'Institut</i>
	L. LAUNOY, O. *, C. U..	
	P. FLEURY, O. *, O. U.	
	M. MASCRE, O. *, C. U.	
	M. PICON, O. *, O. U.	
	C. BEDEL, *, O. U.	
	R. FABRE, C. *, C. U....	<i>Membre de l'Institut</i>

PROFESSEURS

MM.	M. M. JANOT, O. *, C. U.	Pharmacie galénique T.
	G. VALETTE, O. *, C. U..	Pharmacodynamie T.
	R. PARIS, *, O. U).....	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale T.
	M. GUILLOT, *, O. U)	Physique T.
	J.A. GAUTIER, O. *, O. U)	Chimie organique T.
Mlle	S. LAMBIN, *, O. U)	Microbiologie T.
MM.	Y. RAOUL, *, O. U)	Physiologie T.
	J. COURTOIS, *, O. U)	Chimie biologique T.
	L. DOMANGE, *, O. U).....	Chimie minérale T.
	P. CRETE, *, O. U).....	Botanique T.
	R. TRUHAUT O. *, O. U)...	Toxicologie et Hygiène industrielle T.
	A. MORETTE *, O. U).....	Hydrologie T.
	R. CAVIER, O. U).....	Parasitologie T.
	A. QUEVAUVILLER, *, O. U)	Hygiène et Education sanitaire T.
	R. MOREAU, *, O. U)	Pharmacie chimique T.
MM.	J. GUY, O. U)	Mathématiques appliquées aux sciences physiques et biologiques T.
	A. GERMAN, O. U)	Virologie et Sérologie T.
	M. PIETTE, *, O. U).....	Biologie sanguine T.
	P. MALANGEAU, O. U)	Chimie analytique T.
	M. GIRARD, O. U)	Chimie appliquée à l'expertise T.
	G. DILLEMANN,.....	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie T.
	G. DEYSSON, O. U).....	Cytologie végétale T.
	J. FLAHAUT, U)	Minéralogie T.
	A. LE HIR.....	Pharmacie Galénique
	J. RENAULT, U).....	Chimie organique(T)
	C. BOUDENE,.....	Toxicologie et Hygiène industrielle(T)
	P. LARUELLE.....	Physique
	P. ROSSIGNOL.....	Pharmacodynamie
	A. MANGEOT, O. U)	Pharmacie Galénique industrielle
	P. DELAVEAU,.....	Matière Médicale

MAITRES DE CONFERENCES

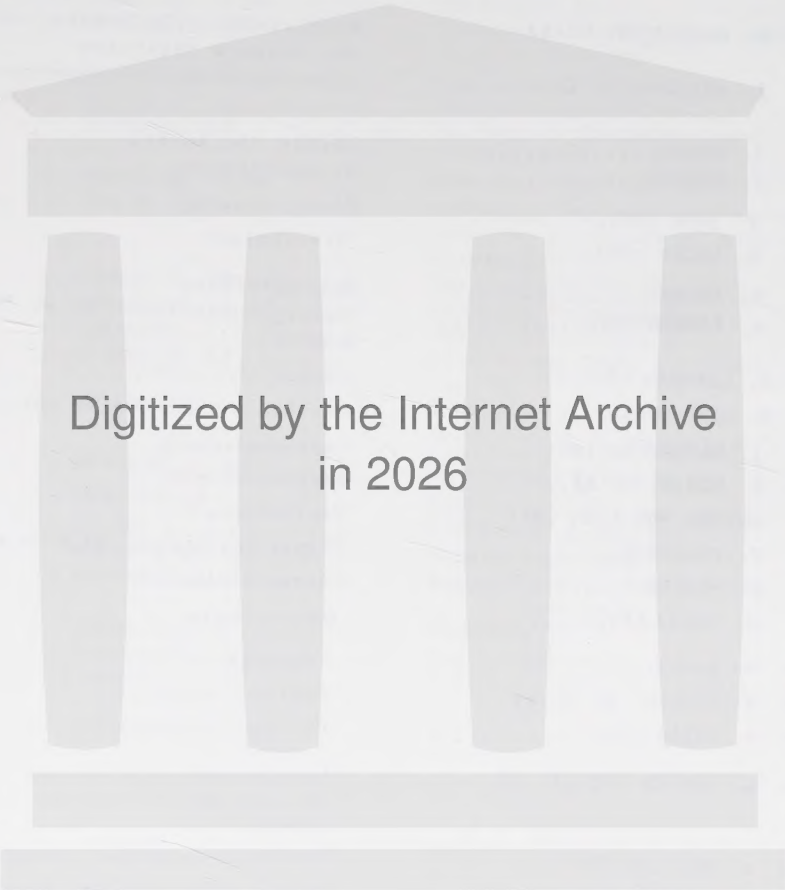
MM.	R. BOURDON,.....	Chimie analytique
MM.	Y. COHEN,.....	Sciences naturelles
	G. LE MOAN,.....	Sciences appliquées
	H. RENAULT, O. U)	Pharmacie chimique
	C. PAOLETTI,.....	Sciences appliquées
	P. REYNAUD,.....	Sciences physico-chimiques
	J. POISSON,.....	Sciences naturelles
	A. DESVIGNES, U).....	Cryptogamie et technique bactériologique
	F. PERCHERON,.....	Sciences appliquées
	J. SAVEL,.....	Biologie animale
	J. BORY,.....	Sciences naturelles

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM. P. BINET,.....	Parasitologie
A. CARLIER (FF),.....	Pharmacie galénique industrielle
A. CAVE,	Pharmacotechnie
C. DREUX: (FF),.....	Electrochimie appliquée à l'analyse
P. GESTEAU,*, O. U	Physique biologique
J.C. GOUNELLE,	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (Section Biologie)
H. GUERIN,*, O. U	Micrographie (3e année), essais des drogues végétales
J. HARISPE, O. U.....	Chimie générale et pharmaceutique
J. HENRY,.....	Chimie (4e année)
Mme J. HUBERT,.....	Microbiologie
Mlle Y. JUND (FF),.....	Microbiologie
Mme N. LEGER (FF),.....	Parasitologie
MM. R. LELUC,.....	Microbiologie
A. LEMONNIER,.....	Chimie analytique (2e et 3e années)
Mlle M. LOISEAU (FF),.....	Chimie (4e année)
S. LONGUEVALLE, ...	Service des examens de chimie
MM. J. MANDEREAU (FF),.....	Pharmacotechnie
Mlle H. MORIN, O. U.....	Pharmacodynamie
MM. NGUYEN PHU LICH (FF),.....	Toxicologie
F. PELLERIN,.....	Chimie analytique (2e & 3e année)
R. PERLES,.....	Chimie biologique
P. POULLAIN,.....	Hématologie.
Mme M. ROBERT,.....	Sérologie
Mlle A. ROLLEN, *, O. U.....	Biologie végétale
Mme N. SALES (FF),.....	Biologie animale
Mlle L. SEGUIN (FF), O. U.	Analyse appliquée au contrôle des médicaments (section physico-chimie)
Mme M. SEILLER (FF),.....	Pharmacie galénique industrielle
MM. J. YONGER (FF),.....	Chimie analytique (1e année)

BIBLIOTHEQUE

Mlle Y. RUYSSSEN, *, O. U	Conservateur, chargé de la Direction
Mlle S. LAVAUD,*, O. U.....	Conservateur
Mme G. KREHMER, (). U.....	Conservateur
Mme A. DESGRIPPES, (). U.....	Bibliothécaire



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A la mémoire de ma Mère,

A mon Père,

A tous ceux qui me sont chers,

En témoignage de ma profonde
affection.

A Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER

Professeur d'Hygiène et d'Education sanitaire
à la Faculté de Pharmacie de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a confié le sujet de cette
thèse et nous a accordé avec la plus
grande bienveillance le privilège de
ses conseils et directives.

A Monsieur le Professeur J. E. COURTOIS

Professeur de Chimie Biologique à la Faculté de
Pharmacie de Paris,

Pharmacien des Hôpitaux de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Notre Maître d'Internat qui a bien
voulu juger ce travail.

A Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

qui a bien voulu faire partie de
notre jury.

INTRODUCTION

L'étude de l'intoxication alcoolique aiguë et chronique sur l'activité des médicaments est un nouveau chapitre de ce que A. QUEVAUVILLER a appelé la "pathopharmacodynamie" (96-97) qui est la pharmacodynamie en pathologie expérimentale.

Claude BERNARD (15) enseignait déjà en 1859 dans ses leçons de pathologie expérimentale au Collège de France : "Si pour l'étude de la physiologie il faut des sujets sains, pour l'étude de la pathologie il faut des sujets malades. Il faudra même les rendre malades par des moyens artificiels. Il faut en un mot faire pénétrer dans la pathologie expérimentale la connaissance des agents extérieurs et de leurs effets sur l'économie." "Dans une leçon ultérieure (16) il pose ces questions : "Les médicaments agissent-ils sur le malade comme sur l'homme en santé ? et jusqu'à quel point les résultats obtenus dans ce dernier cas peuvent-ils se comparer à ceux qu'on observe dans le premier ?".

Or, les médicaments sont, par définition, destinés à être administrés à des malades ou à des sujets qui se disent tels. L'état pathologique intervient-il pour modifier l'action des médicaments et même pour faire apparaître des propriétés nouvelles ? Une première réponse nous est d'ailleurs donnée par Claude BERNARD dans une autre leçon sur les idiosyncrasies (16) : "A une température basse, les animaux à sang froid deviennent de moins en moins sensibles à l'action de certains poisons, une dose plus forte de strychnine est nécessaire pour tuer une grenouille en hiver qu'en été. Mais le chloroforme, l'éther et même l'ivresse ordinaire par l'alcool produisent des effets semblables, et l'on croit généralement en Amérique que l'ivresse est un préservatif contre la morsure du serpent à lunettes".

Un peu plus tard TROUSSEAU (113) affirmait aussi dans ses leçons de clinique médicale : "on ne saurait trop souvent insister que l'action des médicaments toxiques est profondément modifiée par les états pathologiques. De même que vous avez observé des mala-

des réfractaires aux doses d'opium poussées jusqu'à l'imprudence, de même vous voyez des malades, dont le système nerveux est diversement affecté, subir impunément des doses considérables de liqueurs alcooliques".

C'est donc par une étude approfondie de ce qui se passe chez l'animal malade que l'on pourra peut être alerter le clinicien sur certaines hyposensibilités ou hypersensibilités médicamenteuses déclenchées par l'état pathologique. Aussi il nous a paru intéressant, sur la suggestion de notre maître, d'entreprendre l'étude expérimentale des effets de l'intoxication alcoolique aiguë et chronique sur l'activité des médicaments. L'ingestion d'alcool provoque en effet des manifestations différentes suivant la quantité ingérée, et par sa répétition crée un état pathologique avec perturbation de différentes fonctions, c'est pourquoi l'alcoolisme constitue une contre-indication à l'usage de certains médicaments ; DUCHESNAY (34) a ainsi signalé que l'emploi de la morphine, des anesthésiques, des neuroleptiques, de l'hexyl-résorcinol étaient à redouter chez les éthyliques. Ces interdits et d'autres encore peuvent être déduits des effets toxiques observés chez l'animal rendu alcoolique au cours de l'étude expérimentale des médicaments.

La difficulté de trouver des espèces animales capables de résister à des ingestions répétées d'alcool et présentant des symptômes et des lésions caractéristiques nous a obligé à restreindre notre recherche à certains médicaments seulement.

Nous décrirons d'abord la méthode utilisée pour l'alcoolisation expérimentale des animaux, soulignant les problèmes soulevés pour la production d'un état pathologique reproductible.

Nous examinerons ensuite l'action des médicaments du système nerveux central : les anesthésiques, les analgésiques, les excitants, les neuroplégiques et tranquillisants, les agents convulsivants et les antiépileptiques.

Puis nous aborderons l'étude des principaux médicaments du système nerveux autonome : Adrénaline, Noradrénaline, Acétylcholine, ainsi que Ephédrine, Ergotamine, Yohimbine et Atropine.

Un autre chapitre traitera de l'Histamine et de ses agents antagonistes, tels que la Mépyramine et la Prométhazine.

En dernier lieu nous examinerons l'action de deux médicaments de l'appareil cardio-vasculaire : la Digitaline et l'intrait de Marron d'Inde.

Avant d'exposer les résultats bibliographiques et expérimentaux de notre travail, nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance aux membres de notre Jury.

Notre Maître et Président de Thèse Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER nous a guidé avec sollicitude tout au long de ce travail. Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.E. COURTOIS n'a cessé de nous manifester une bienveillante attention au cours de notre internat. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos remerciements très déferents.

Monsieur le Professeur P. ROSSIGNOL a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous voulons aussi remercier tous nos amis du Laboratoire d'Hygiène, en particulier :

Mesdames	POTTIER
	AYMARD
Mesdemoiselles	SARRAZIN
	COIGNARD
Messieurs	LEVY
	FAUQUET

qui ont bien voulu nous aider dans la réalisation de ce travail.

Nous devons une particulière gratitude à Mademoiselle S. GARCET et au Docteur VU NGNOC HUYEN qui nous ont conseillé d'une part dans la présentation de ce travail et d'autre part dans le domaine de l'anatomie pathologique par l'examen et l'interprétation des coupes histologiques.

Ce travail a bénéficié d'une subvention qui nous a été accordée par Monsieur le Ministre d'Etat chargé de la Recherche Scientifique et des questions atomiques et spatiales. Nous adressons à Monsieur MARECHAL l'expression de notre respectueuse gratitude.

PLAN D'ETUDE

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
Chapitre I - L'ALCOOLISATION EXPERIMENTALE	11
Introduction	
1 - Généralités sur l'alcoolisation expérimentale	11
2 - Choix de l'alcool	12
3 - Voie d'administration	12
4 - Les animaux de recherche	12
5 - L'intoxication aiguë et ses effets	13
6 - L'intoxication chronique et ses effets	17
Chapitre II - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL SUR L'ANIMAL ALCOOLISE.	21
I - ANESTHESIQUES GENERAUX ET HYPNOTIQUES	21
- Introduction	
- L'Ether chez la Souris après alcoolisation aiguë	21
- L'Uréthane chez le Cobaye et le Lapin après alcoolisation aiguë, après alcoolisation chronique.	23
- Les barbituriques : Pentobarbital chez la Souris Penthiobarbital chez la Souris et le Rat	27
- Un anesthésique d'action brève non barbiturique (Détrovel) chez le Rat.	29
- Conclusion.	30
II - ANESTHESIQUES LOCAUX	32
- Introduction	
I - Activité des anesthésiques locaux après alcoolisation aiguë et chronique.	32
a - Action du Chl. de cocaïne sur la cornée du Lapin:	32
- après alcoolisation aiguë	34
- après alcoolisation chronique	37

b - Action du Chl. de procaïne sur la peau du dos du Cobaye:	39
- après alcoolisation aiguë	40
- après alcoolisation chronique	41
II - Discussion des résultats	42
a - Rôle du métabolisme :	42
- toxicité	
- détermination de l'activité procaïnestérique du sérum chez le Cobaye.	43
b - Rôle du tissu :	
- perméabilité capillaire chez le Lapin	46
- temps de saignement chez le Cobaye	48
- Conclusion.	51
III - ANALGESIQUES	52
I - Analgésiques proprement dits chez la Souris après alcoolinisation aiguë :	52
- Chl de morphine	
- Chl. de péthidine	
- Pyrrolamidol	
2 - Analgésiques -antiinflammatoires	58
- phénylbutazone chez le Rat alcoolisé à long terme	
IV - EXCITANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	61
a - Activité des analeptiques respiratoires chez le Lapin après alcoolisation aiguë :	62
- Nicéthamide	
- Lobéline	
- Ephédrine	
- Aminophylline	
b - Etude du comportement et de la motilité après administration d'amphétamine chez la Souris alcoolisée.	63
V - NEUROLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS	64
- Introduction	
- Test du fil de traction	65
a - effet propre de l'alcool	66

	<u>Pages</u>
b - Effet tranquillisant après alcoolisation aiguë	66
. Chlorpromazine	
. Réserpine	
. Butyrophénone	
. Méprobamate	
. Carbamate de méthylpentynol	
c - Effet tranquillisant après alcoolisation chronique	70
. Chlorpromazine	
. Méprobamate	
Conclusion	72
VI - LES AGENTS CONVULSIVANTS - L'EPILEPSIE EXPERIMENTALE	74
- Introduction	
I - L'électrochoc chez le Lapin et le Rat	74
- après alcoolisation aiguë	
- après alcoolisation chronique	
2 - Excitation chimique réalisée par injection de penté- trazol chez le Lapin et le Rat.	77
- après alcoolisation aiguë	
- après alcoolisation chronique	
3 - Activité antiépileptique du phénobarbital chez le Rat	78
- après alcoolisation aiguë	
- après alcoolisation chronique	
- Conclusion	80
Chapitre III - ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NER- VEUX AUTONOME SUR L'ANIMAL ALCOOLISE.	83
I - Adréaline et Noradréaline : Action sur la tension carotidienne du Lapin.	84
II - Ephédrine : Action sur la tension carotidienne du Lapin	85
III - Ergotamine et Yohimbine Action sur la tension carotidienne du Lapin.	85

	<u>Pages</u>
IV - Acétylcholine	85
a - Action sur la tension carotidienne du Lapin	85
Détermination de l'activité cholinestérasique du plasma chez le Cobaye.	86
b - Action bronchostrictrice chez le Cobaye.	88
V - Atropine	89
a - Action sur la tension carotidienne du Lapin	89
b - Action sur le duodénum isolé du Rat alcoolisé à long terme.	90
- Conclusion	90
Chapitre IV - ACTION DE L'HISTAMINE ET DE SES ANTAGONISTES SUR L'ANIMAL ALCOOLISÉ.	93
- Introduction	
A - Techniques s'adressant à un animal alcoolisé	93
I - Hypothermie après administration S.C. d'histamine au Cobaye après alcoolisation aiguë et chronique.	93
II - Bronchospasme histaminique	96
a - après alcoolisation aiguë	97
b - après alcoolisation chronique :	97
Détermination de l'histaminasémie.	98
c - Action protectrice de deux médicaments antihistaminiques après alcoolisation aiguë et chronique:	99
- Mépyramine	
- Prométhazine	
III - Toxicité chez la Souris	103
B - Technique s'adressant à un organe d'animal alcoolisé : Iléon isolé du Cobaye.	104
- Conclusion	105

	<u>Pages</u>
Chapitre V - ACTION DES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE SUR L'ANIMAL ALCOOLISE	107
- Introduction	
1 - Détermination de la dose minimale mortelle de la digita- line chez le Cobaye après alcoolisation aiguë et chronique.	108
2 - Action de l'Intrait de Marron d'Inde sur la perméabilité capillaire chez le Lapin :	111
- après alcoolisation aiguë	
- après alcoolisation chronique	
Discussion : influence de la pyruvicémie	115
- détermination de la pyruvicémie chez le Lapin	115
- détermination de la perméabilité capillaire après traitement à la vitamine B ₁ .	116
- Conclusion	120
CONCLUSIONS GENERALES	121
A. - Influence de l'alcoolisation aiguë sur l'activité des mé- dicaments	122
B. - Influence de l'alcoolisation chronique sur l'activité des médicaments,	125
BIBLIOGRAPHIE	I à XIII

CHAPITRE I

L'ALCOOLISATION EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Les investigations physiologiques et biologiques sur l'alcool et l'alcoolisme ont été fort nombreuses, mais il est difficile de comparer le comportement des animaux alcoolisés à celui d'alcooliques humains. Nous ne parlerons pas de l'alcoolisme expérimental, mais plutôt de l'alcoolisation prolongée des animaux de laboratoire. Seule l'alcoolisation aiguë par ingestion d'une dose massive d'alcool peut entraîner une symptomatologie voisine de l'ivresse humaine.

1 - GENERALITES SUR L'ALCOOLISATION EXPERIMENTALE

L'expérimentation a prouvé qu'il existe ou non une tendance naturelle et spécifique à la consommation d'alcool dans le règne animal. Les chiens, les chats, les cobayes et les hérissons préfèrent l'eau à l'alcool dilué. Les hamsters préfèrent l'alcool. Les lapins sont indifférents alors que les souris appartiennent à l'une ou l'autre des séries selon les espèces. Les rats boivent indifféremment de l'eau, de l'alcool dilué, du vin rouge mais dédaignent le vin blanc (ARON, GARESTIER, PAOLETTI et coll. (4)).

Il était tentant d'essayer de créer un état d'intoxication chronique par l'alcool mais en fait les résultats sont plus difficiles à obtenir qu'on pouvait l'espérer. JOLLIFFE (52) a dressé un excellent tableau récapitulatif énumérant les boissons et les méthodes utilisées entre 1882 et 1939 : dilution d'alcool, whisky et absinthe. Par la suite, furent surtout employées des méthodes utilisant des solutions d'alcool à différents pourcentages : Mme ASKENAZY-LELU (5-6-7-8-9-10-11-12) a ainsi étudié l'appétit des rats pour l'alcool en solution à 5 ou 10 % et l'influence exercée par divers facteurs physiologiques. R. LECOQ (63) s'est penché sur les troubles neuromusculaires de l'alcoolisation du rat et du lapin par l'alcool à 25 ou

50°. BARRIERE (13) a soumis des Cobayes à une alcoolisation modérée mais prolongée par ingestion d'eau alcoolisée à 10 ou 20 % et obtint des lésions au niveau du foie. Les boissons courantes, vin et alcools, furent aussi utilisées : reprenant les travaux de PARANDEL (91) ROUGIE (106) étudia chez le Cobaye la toxicité comparée du vin et de son eau de vie obtenue par distillation ; LEDERMAN (72) effectua la même expérience chez le rat. L'HERMITTE (74) créa des lésions hépatiques chez le Lapin en lui faisant ingérer un apéritif anisé par tubage gastrique de 5 ou 10 ml de liquide dilué, ROGERS (103) par administration d'une solution alcoolique à 30° % à raison de 6 ml/kg. R. PATEY et coll. (94) nourrirent une jeune truie avec des aliments délayés dans du vin et provoquèrent ainsi quelques lésions anatomiques.

2 - CHOIX DE L'ALCOOL

D'après tous les auteurs les lésions hépatiques recherchées, stéatose et dégénérescence graisseuse ne sont obtenues qu'avec un alcool de titre élevé et qu'après un délai assez long. Aussi avons-nous porté notre choix sur de l'alcool éthylique à 40°, titre se rapprochant d'ailleurs de celui des alcools consommés couramment et très souvent responsables de l'éthylisme : Cognac, Armagnac, Calvados, Whisky, etc... L'alcool à 40°, administré aux animaux, est obtenu par dilution de l'alcool à 95° avec de l'eau potable.

3 - VOIE D'ADMINISTRATION

La voie d'administration choisie a été la voie digestive, ingestion par sonde oesophagienne ou tubage gastrique d'une dose d'alcool proportionnelle au poids corporel. Lors de l'alcoolisation chronique les animaux reçoivent quotidiennement pendant cinq jours par semaine une dose unique d'alcool à 40° et ont une alimentation équilibrée normale. Par souci de nous rapprocher au maximum de l'alcoolisme humain, et surtout de créer chez l'animal une stéatose hépatique caractéristique, nous avons rejeté l'emploi de substances hépatotoxiques et de régimes carencés en facteurs hépatotropes DUBRISAY (32), MAYER (80).

4 - LES ANIMAUX DE RECHERCHE

Le choix de l'animal dépend du type même de l'expérience mais face aux nombreuses techniques envisagées nous avons essayé d'alcooliser les différentes espèces animales utilisées au laboratoire.

- La Souris et le Rat :

Ces animaux peu encombrants et peu onéreux permettent des essais sur des lots importants, condition nécessaire à l'obtention de

résultats significatifs ; mais nous avons dû limiter leur emploi à l'intoxication aiguë car ils se sont révélés résistants aux ingestions répétées d'alcool.

Selon les résultats de MIRONE (81-82), la Souris semblait s'alcooliser avec une grande facilité, mais malheureusement au bout de deux mois la mortalité était très forte, et les animaux survivants ne présentaient aucune lésion hépatique.

Le Rat a fait l'objet d'un grand nombre d'études ; son comportement est très intéressant lors de l'intoxication aiguë, mais il a particulièrement résisté à l'intoxication chronique malgré un traitement quotidien de près d'une année.

- Le Cobaye :

C'est l'animal qui a suscité le plus intérêt. En effet, d'une part il répond à l'ingestion d'une dose massive d'alcool par un syndrome d'intoxication caractéristique, d'autre part, il présente une stéatose hépatique après une alcoolisation chronique de quelques mois. Nous pouvions en outre alcooliser un assez grand nombre d'animaux en même temps, ce qui est nécessaire, car le Cobaye est sensible à un certain nombre d'affections saisonnières et aux variations de température.

- Le Lapin :

Sa sensibilité et sa réponse à l'alcoolisation sont voisines de celles du Cobaye, mais s'il est moins sensible aux variations de température, il est en revanche souvent atteint par la maladie : catarrhe nasal, pseudotuberculose, pasteurellose, coccidiose.

De toute façon, il est nécessaire de prévoir le plus grand nombre d'animaux au départ pour être certain de pouvoir expérimenter ensuite sur un nombre suffisant, la dose d'alcool administrée étant voisine de la dose minimale mortelle à long terme.

5 - L'ALCOOLISATION AIGUE ET SES EFFETS

Nous avons recherché la dose d'alcool éthylique susceptible de provoquer en un temps donné une alcoolémie supérieure ou égale à 2 g/l. Cette dose considérée chez l'Homme comme responsable d'un état d'ivresse caractérisé, produit chez l'animal des symptômes similaires.

D'après les recherches bibliographiques la dose utilisée doit correspondre approximativement à 1 ml d'alcool à 40° pour 100 g. de

poids corporel. Nous avons donc administré à des Lapins, Cobayes, et Rats cette dose de 1 ml/100 g et suivi dans le temps les variations de l'alcoolémie. Nous avons ensuite administré des doses inférieures : 0,50 et 0,35 ml/100 g., pour étudier le comportement des animaux après ingestion de différentes doses d'alcool à 40°.

- Détermination de l'alcoolémie :

La détermination de l'alcoolémie a été effectuée selon la méthode enzymatique ADH publiée par BUCHER et REDETZKI (22). Cette méthode enzymatique présente plusieurs avantages : spécificité bien supérieure à celle des méthodes purement chimiques, facilité de manipulation, suppression de longues distillations et surtout possibilité d'effectuer de nombreux dosages en séries.

La méthode ADH repose sur le fait que la déshydrogénase alcoolique, en milieu correctement tamponné, catalyse la réaction de transport d'hydrogène suivante :



La condensation de l'aldéhyde acétique avec la semi-carbazide déplace l'équilibre presque complètement vers la droite. Ainsi, en présence d'un excès d'ADH, l'éthanol se trouve être, en fin de réaction, quantitativement déshydrogéné en aldéhyde acétique. Le diphosphopyridine nucléotide (DPN) sert ici d'accepteur d'hydrogène. Le PDN-H formé au cours de la réaction se distingue du DPN par son absorption caractéristique dans l'ultra-violet à 340 m μ

Le calcul de la concentration en alcool se fait au moyen d'une courbe étalon, à partir de l'extinction du DPN-H mesurée photométriquement à 340 m μ

Le sang a été prélevé chez le Lapin par ponction de la veine marginale de l'oreille, chez le Cobaye par coupure du bord de l'oreille, et chez le Rat par section de l'extrémité de la queue. Le sang a été déféqué immédiatement, le défécats conservé à la glacière ; le dosage proprement dit fut effectué le lendemain.

- Chez le Lapin :

L'administration par tubage gastrique de doses croissantes d'alcool provoque des symptômes qui vont en s'accroissant avec la dose.

Avec une dose de 0,35 ml/100 g on n'observe guère de signes frappants, si ce n'est une apathie de l'animal qui récupère en 3 ou 4 heures.

Avec une dose de 0,50 ml/100 g l'apathie est suivie d'une prostration marquée avec refroidissement, émission d'urine et lourdeur du train postérieur ; la récupération se fait en 6 à 8 heures.

L'ingestion de 1 ml/100 g provoque une ivresse caractérisée par des symptômes constants : polypnée, tachycardie, puis refroidissement, émission d'urine et atonie complète de l'animal avec perte du réflexe de redressement ; la récupération se fait en 18 à 24 heures.

Les doses de 1,50 et de 1,75 ml/100 g provoquent les mêmes symptômes, mais à 2 ml/100 g les animaux meurent dans les 12 heures qui suivent l'ingestion. La dose maximale tolérée est donc de 1,75 ml/100 g environ.

L'augmentation de la dose d'alcool ingérée se traduit par une augmentation du taux d'alcoolémie des animaux comme le prouve le tableau I :

Alcool à 40° ingéré	0,35ml/100g		0,50ml/100g			1 ml/100 g	
Alcoolémie après :							
30 min.	1,20	1	1,60	1,60	2,10	1,80	1,80
1 h.	0,60	0,90	2,30	2,10	1,80	2,30	2,50
1 h.30	0,60		1,85	1,80		2,70	
2 h.	0,60	0,70	1,60	1,40	1,60	2,80	3,60
2 h.30						2,60	
3 h.							2,35

Tableau I : taux d'alcoolémie exprimés en g/l chez le Lapin après ingestion d'alcool à 40°.

- Chez le Cobaye :

Au Cobaye nous avons fait ingérer à l'aide d'une sonde oesophagienne les mêmes doses d'alcool à 40° qu'au Lapin.

L'ingestion de 0,50 ml/100 g ne provoque que quelques signes : apathie de l'animal et prostration, avec récupération en 1 ou 2 heures.

La dose de 1 ml/100 g produit des symptômes plus marqués : polypnée, refroidissement et tremblements, l'animal grince des dents,

émet des urines claires et des selles abondantes ; suit un état de prostration et demi-sommeil où l'animal ne crie plus, et ne peut plus se relever si on le met sur le côté ; la récupération se fait en 18 à 24 heures.

La dose maximale tolérée est de 2 ml/100 g.

La différence dans les effets de ces doses se retrouvent dans les taux d'alcoolémie obtenus et qui sont réunis dans le tableau II.

Alcool à 40° ingéré	0,50 ml/100g		1 ml/100 g	
Alcoolémie après :				
30 min.		0,70	2	2
45 min.	0,95			
1 h.		0,80	2,80	2,20
1 h.15	0,50			
1 h.30		0,50	2,40	2,30
1 h.45	0,35			
2 h.			2,30	2

Tableau II : taux d'alcoolémie exprimés en g/l chez le Cobaye après ingestion d'alcool à 40°.

- Chez le Rat et la Souris :

Chez le Rat et la Souris on observe également des réactions différentes après l'ingestion de l'une ou l'autre de ces deux doses.

La dose de 0,50 ml/100 g ne provoque aucune modification de leur comportement alors que la dose de 1 ml/100 g entraîne un état de prostration caractéristique ; les symptômes étant un peu plus frappants chez le Rat qui titube lorsqu'il se déplace.

Les taux d'alcoolémie observés chez le Rat sont réunis dans le tableau III ci-après :

Alcoolémie g/l

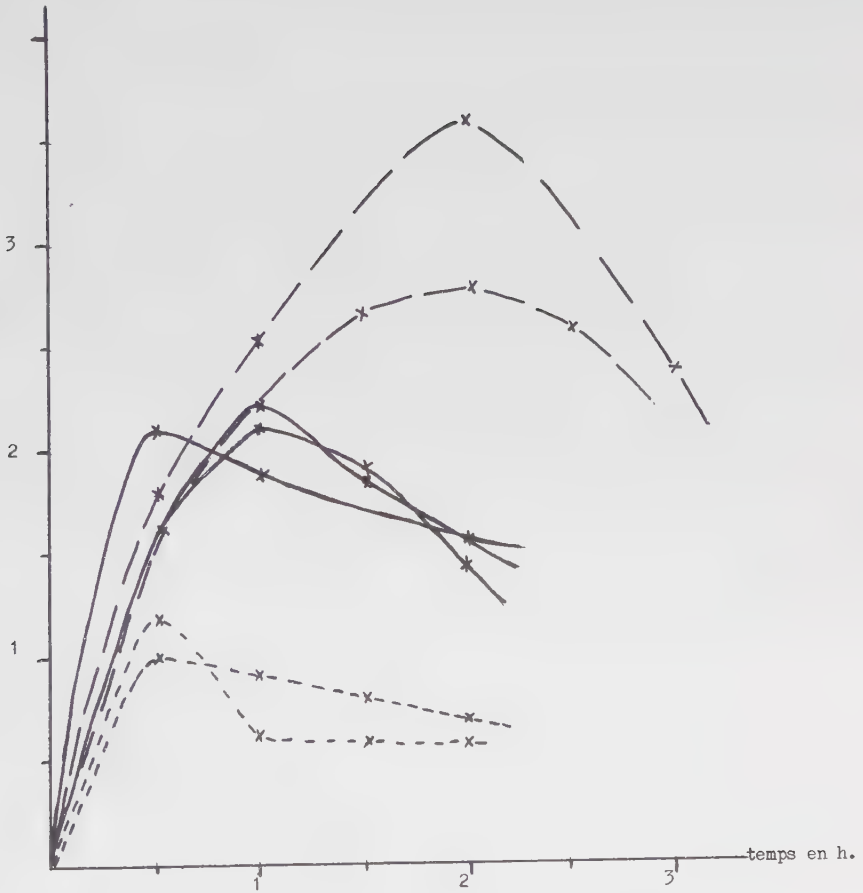


Figure I : Alcoolémie chez le Lapin après ingestion d'alcool à 40° :

— 1 ml / 100 g
— 0,50 ml / 100 g
- - - 0,35 ml / 100 g

Alcoolémie g / l

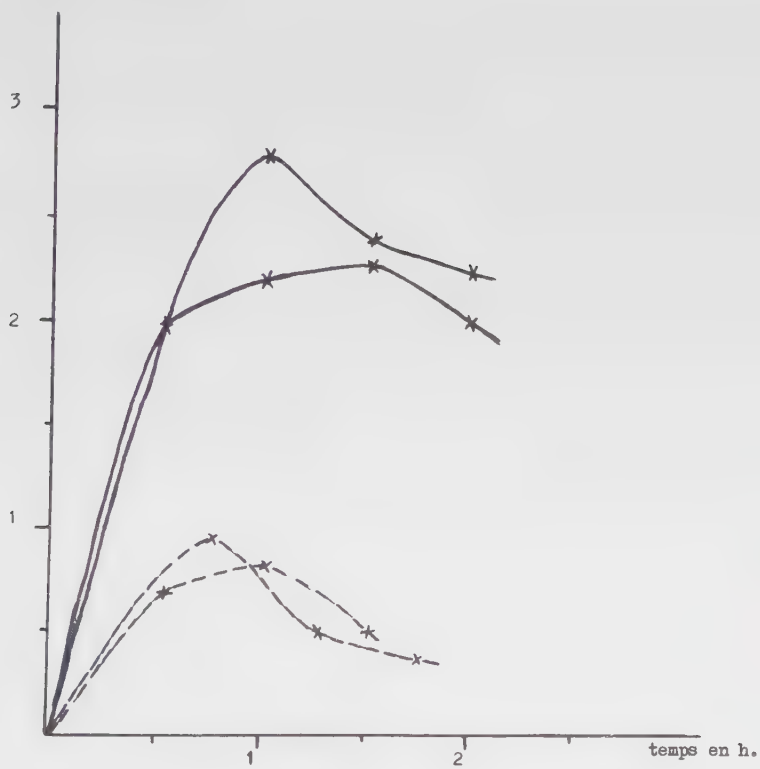


Figure II : Alcoolémie chez le Cobaye après ingestion d'alcool à 40 ° :

— 1 ml / 100 g

- - - 0,50 ml / 100 g

Alcool à 40° ingéré	0, 50 ml/100g		1 ml/100 g		
Alcoolémie après :					
30 min	0, 80	0, 50	1, 70	1, 10	1, 50
1 h.	0, 60	0, 30	2, 10	2	2
1 h.30	0, 40	0, 20	2, 30		
2 h.			2	1, 60	1, 90

Tableau III : taux d'alcoolémie, exprimés en g/l, chez le Rat après ingestion d'alcool à 40°.

A titre indicatif et avec toutes les réserves nécessaires, les taux d'alcoolémie après alcoolisation de ces trois espèces animales peuvent être comparés à ceux observés en milieu hospitalier lors de l'alcoolisation expérimentale chez l'Homme. L'ingestion de 100 ml d'alcool à 95° dilués avec 150 ml d'eau, ce qui correspond à environ 0,35 ml/100 g d'alcool à 40° pour un adulte de 70 kg, donne les taux d'alcoolémie suivants chez deux patients :

30 min. après l'ingestion	1, 65	1, 70
1 h. "	1, 80	1, 60
1 h.30 "	1, 90	1, 50
2 h. "	1, 75	1, 45

taux qui sont à rapprocher de ceux observés chez le Lapin après ingestion de 0, 50 ml/100 g d'alcool à 40°.

C'est en tenant compte de ces résultats que nous avons choisi pour l'alcoolisation aiguë de nos animaux cette dose de 1 ml/100 g d'alcool à 40°, qui entraîne entre 30 minutes et 1 heure après l'ingestion une alcoolémie égale ou supérieure à 2 g/l. C'est durant cette période d'alcoolémie maximale que nous avons généralement administré les médicaments à étudier.

6 - L'ALCOOLISATION CHRONIQUE ET SES EFFETS

Nous avons alcoolisé les animaux en leur faisant ingérer cinq jours par semaine une dose d'alcool à 40° qui provoque une alcoolémie maximale de 1 à 1, 5 g/l jusqu'à l'obtention d'une stéatose hépatique caractéristique.

- Chez le Lapin :

Les lapins ont ainsi reçu 0,40 ml/100 g d'alcool à 40° par tubage gastrique pendant trois mois. A la fin de l'expérimentation il ne reste environ que 50% des animaux dont la courbe de poids n'a sensiblement pas varié et dont le comportement est resté normal.

A ce moment nous avons prélevé 4 ou 5 ml de sang par ponction de la veine marginale de l'oreille pour effectuer les dosages suivants :

- . alcoolémie
- . pyruvicémie
- . activité de la transaminase glutamino-pyruvique
- . activité de l'aldolase

dont les résultats, exprimés par la moyenne des chiffres obtenus, sont consignés dans le tableau IV :

	Alcoolémie	Pyruvicémie	Aldolasémie	SGPT
Animaux témoins	0	$8 \pm 0,3 \text{ mg/l}$	11 u.	10 u.
Animaux alcoolisés	0,40g/l	$10,2 \pm 1,2 \text{ mg/l}$	10 u.	10 u.

Tableau IV : Examens biologiques effectués chez des lapins témoins et chez des lapins alcoolisés pendant trois mois.

Les résultats de ces examens biologiques prouvent une absence de cytolyse hépatique mais suggèrent l'éventualité d'une avitaminose B₁ dont nous parlerons dans un autre chapitre.

Les animaux, alcoolisés pendant trois mois, sont sacrifiés par section des carotides. A l'autopsie, tous les organes présentaient un aspect macroscopique normal. Le foie est prélevé, fixé au Bouin-Hollande, inclus en paraffine et coloré à l'hématoxyline-éosine pour l'examen histologique.

A l'examen histologique on observe une légère turgescence des travées cellulaires qui amenuise le diamètre des sinus capillaires.

Alcoolémie g/l

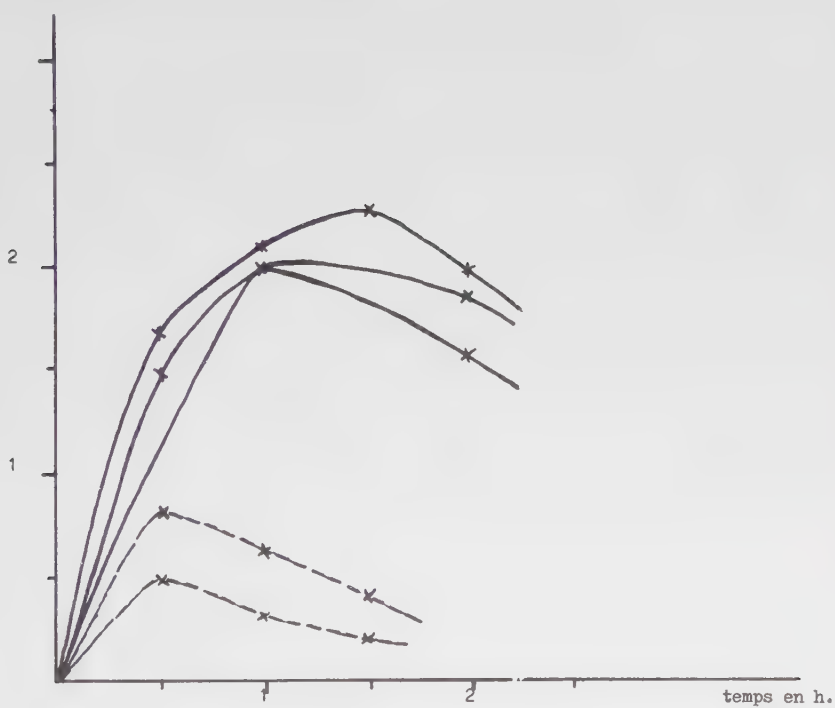


Figure III : Alcoolémie chez le Rat après ingestion d'alcool à 40 ° :

— 1 ml / 100 g
- - 0,50 ml / 100g

D'autre part, l'ensemble du parenchyme est le siège d'une discrète stéatose, sans topographie précise, caractérisée par la présence de petites vacuoles intracytoplasmiques qui apparaissent optiquement vides sur des préparations incluses en paraffine. Cette tuméfaction cellulaire traduit une souffrance hépatocytaire certaine ; la surcharge lipidique, quoique discrète, est le témoin d'une intoxication lente.

- Chez le Cobaye :

Nous avons alcoolisé le Cobaye avec 0,5 ml/100 g d'alcool à 40° cinq jours par semaine pendant trois mois. Déjà, à partir du deuxième mois les animaux perdaient du poids et quelques-uns mouraient ; au troisième mois il ne nous restait que 50 % des animaux ;

Au cours du traitement, le premier, le deuxième et le troisième mois, des animaux ont été sacrifiés pour suivre histologiquement l'apparition et l'évolution des lésions hépatiques. Au bout d'un mois d'alcoolisation, le foie est normal, sans aucun signe de dégénérescence cellulaire. Après le deuxième mois on observe un début de stéatose diffuse intracytoplasmique, accompagnée de turgescence cellulaire et parfois de nécrose en foyer, témoin d'un processus toxique aigu.

Entre le deuxième et le troisième mois, les lésions hépatiques dues à l'alcoolisation sont plus évoluées, et c'est le moment que nous avons choisi pour le sacrifice des animaux.

Du sang a été prélevé pour la détermination de l'alcoolémie, la dernière ingestion d'alcool remontant à 24 heures ; à titre d'exemple nous donnons les résultats suivants :

Cobaye I	0,40 g/l
II	0,30 g/l
III	0,40 g/l
IV	0,35 g/l

A l'autopsie le foie a un aspect macroscopique piqueté, caractéristique du processus stéatosique ; la rate est granuleuse.

Histologiquement on ne retrouve plus les foyers nécrotiques dus à l'intoxication aiguë. A ce stade, la cellule hépatique réagit en se tuméfiant, donnant parfois des aspects de "ballonisation". Ailleurs elle prend la morphologie typique de la "dégénérescence acidophile" qui caractérise une intoxication subaiguë : plages de cellules irrégulières, à cytoplasme éosinophile, à noyau rétracté. S'il semble qu'il n'y ait pas de cytolysse, la stéatose est en revanche très accentuée. Diffuse avec une topographie préférentielle dans la zone lobulaire

moyenne, elle reste intracytoplasmique ; elle apparaît isolée, sans réaction notable du tissu conjonctif péri-portale.

Cette stéatose diffuse du foie au bout de trois mois d'alcoolisation chez le Cobaye a été étudiée sur des coupes à congélation avec une coloration spécifique des lipides au Soudan III.

Elle a été d'autre part confirmée par la mise en évidence de la diminution de l'activité procaïnéstérasique du sérum ainsi que nous le verrons dans un chapitre ultérieur.

- Chez le Rat et la Souris :

Nous avons fait ingérer à des rats mâles Wistar d'abord une dose de 0,50 ml/100 g d'alcool à 40° et comme au bout de trois mois nous ne décelons aucune atteinte hépatique et que les animaux supportaient très bien l'alcool, nous avons administré une dose plus forte : 0,75 ml/100 g. Après 10 mois d'alcoolisation les animaux n'avaient pas pris de poids mais la structure histologique du parenchyme hépatique était toujours normale.

Cette tentative d'alcoolisation qui n'a apporté aucun résultat confirme celle de ARON et coll. (4) qui ont intoxiqué des rats pendant sept mois par du vin à 9° ou par une solution à 10% d'alcool sans pouvoir observer d'atteinte hépatique ; ils ont seulement noté un amaigrissement et une diminution de la consommation en aliments et en liquides. Melle J. LEVY (74) a remarqué qu'il se produisait une accoutumance qui pouvait être considérée comme un état d'hyposensibilité cellulaire.

Il en a été de même pour la Souris qui a ingéré 0,50 ml/100 g d'alcool à 40° ; au bout de deux mois il nous restait très peu d'animaux (20 %) qui n'avaient pas pris de poids et dont l'examen histologique n'a révélé aucune atteinte hépatique, alors que les animaux témoins ont eu une courbe de poids croissante et une mortalité moindre.

LOISELEUR (78) avait aussi administré à la Souris une solution à 10 % d'alcool pendant 100 jours sans observer d'altérations des organes.

Pour l'alcoolisation chronique, nous avons donc utilisé le Lapin et le Cobaye. Chez ces animaux, l'ingestion quotidienne d'alcool à 40° cinq jours par semaine, 0,4 ml/100 g pour le Lapin et 0,5 ml/100 g pour le Cobaye, entraîne au bout de trois mois un état pathologique mis en évidence d'une part par le taux d'alcoolémie, et d'autre part au point de vue anatomopathologique par une stéatose hépatique.

CHAPITRE II

ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL SUR L'ANIMAL ALCOOLISE

I - ANESTHESIQUES GENERAUX ET HYPNOTIQUES

INTRODUCTION

Pour le chirurgien l'anesthésie générale est un des problèmes les plus délicats, en effet le choix de l'anesthésique dépend à la fois de la qualité de l'intervention et de l'état du malade.

ROUET (105) relate l'observation d'un sujet en état d'ébriété anesthésié avec seulement 50 cg de pentothal alors que lors d'une intervention ultérieure il a fallu des doses considérables de pentothal, curare, et cyclopropane pour le "maintenir dans un état avoisinant le réveil" ; l'alcool constitue alors dans ce cas une prémédication efficace en réalisant "une sorte de narcose de base sur laquelle une anesthésie superficielle peut se greffer et suffire entièrement".

Ce procédé de prémédication par l'alcool avait d'ailleurs été préconisé par GABRIL (41) et par MUNDELEER (87) ; LASSNER (61) provoque même l'analgésie par alcoolisation sous-arachnoïdienne à l'aide de 0,2 à 0,8 ml d'alcool absolu pour calmer les douleurs dans le cas de tumeurs inopérables.

Nombreux sont les substances et les mélanges anesthésiques utilisés, mais nous limiterons notre étude à quelques-uns d'entre eux seulement.

L'ETHER : $C_2H_5 - O - C_2H_5$

chez la Souris après alcoolisation aiguë.

Nous avons soumis à une atmosphère saturée de vapeurs d'éther des souris préalablement alcoolisées de façon aiguë et déterminé le

temps de sommeil comparativement à un lot témoin non alcoolisé.

La méthode utilisée est une adaptation de celle décrite par BOISSIER (19) . On introduit deux souris dans un dessiccateur sous la plaque duquel on a disposé un morceau de coton hydrophile imbibé de 50 ml d'éther ; l'intérieur du dessiccateur est ainsi toujours saturé d'éther. On y laisse les souris pendant 1 min.30 s., celles-ci sont alors endormies, et on détermine à la température du laboratoire la durée du sommeil c'est-à-dire le temps écoulé jusqu'à ce que l'animal se remette spontanément sur les pattes.

Une première expérience a été effectuée avec un lot de souris qui comportait :

. 20 souris témoins

. 20 souris alcoolisées 30 minutes avant le séjour dans l'atmosphère d'éther.

15 des souris témoins ont dormi, et le temps de sommeil moyen a été de 20 ± 4 secondes,

19 des souris alcoolisées ont dormi, et le temps moyen de sommeil a été de 247 ± 31 secondes.

L'alcoolisation aiguë augmente ainsi le temps de sommeil de 12,5 fois.

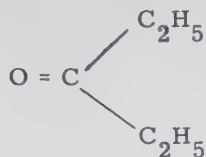
Une seconde expérience avec un autre lot de souris a confirmé cette extraordinaire différence dans les résultats:

14 des souris témoins ont dormi, et le temps de sommeil moyen a été de 17 ± 3 secondes,

18 des souris alcoolisées ont dormi, et le temps de sommeil moyen a été de 223 ± 33 secondes.

Le temps de sommeil est ainsi augmenté de 13 fois.

L'alcoolisation aiguë prolonge donc environ de 13 fois la narcose à l'éther chez la souris.

L'URETHANNE (Carbamate d'éthyle)

Nous l'avons employé chez le Lapin et le Cobaye après alcoolisation aiguë et chronique.

a - Après alcoolisation aiguë1 - Chez le Cobaye :

Nous avons injecté à des Cobayes mâles de 400 à 500 g par voie intra-péritonéale 1 g/kg d'uréthane en solution à 10 % tiédie 30 min. après alcoolisation.

Les temps de sommeil sont réunis dans le tableau V :

	Temps de sommeil en min.	
	Lot témoin	Lot alcoolisé
Cobaye I	110	390
II	190	300
III	220	170
IV	85	350
V	130	260
VI	220	310
VII	200	450
VIII	30	310
IX	155	420
X	120	460
Moyenne	146 ± 19	342 ± 28

Tableau V : Temps de sommeil exprimés en minutes. après 1 inj. I. P. de 1 g/kg d'uréthane chez des cobayes normaux et chez des cobayes alcoolisés de façon aiguë.

Les cobayes témoins n'ont dormi que très légèrement, et le temps de sommeil moyen a été de 146 minutes, alors que les cobayes alcoolisés 30 minutes avant l'injection d'uréthane ont eu un temps de sommeil moyen de 342 minutes.

Le temps d'endormissement, qui est en moyenne de 14 minutes chez des Cobayes sains, a été de 3 min.30 s. chez les animaux alcoolisés ; en outre deux des cobayes alcoolisés sont morts dans la nuit qui a suivi l'expérience.

L'alcoolisation aiguë semble donc augmenter de plus de deux fois le temps de sommeil provoqué par injection d'uréthane et raccourcir de quatre fois le temps d'endormissement. Ces différences sont significatives puisqu'après calcul du coefficient de Student on trouve pour t une valeur supérieure à celle de la table au nombre de degré de liberté ($n + n' - 2$) pour un coefficient de sécurité de 95 %.

2 - Chez le Lapin :

Nous avons injecté à des lapins mâles de 3 kg une solution d'uréthane à 25 % à la dose de 0,75 g/kg.

3 lapins témoins ont eu un temps de sommeil moyen de 135 minutes.

Des trois lapins alcoolisés 1 heure avant l'injection d'uréthane deux sont morts dans la demi-heure suivant l'injection et le troisième a dormi 5 heures.

L'injection intra-veineuse d'uréthane, bien que faite lentement s'est révélée toxique chez les lapins alcoolisés de façon aiguë ; et pour ne déterminer que la seule action hypnotique nous avons refait la même expérience avec une dose plus faible d'uréthane : 0,50 g/kg.

Aucun des six lapins témoins n'a dormi, et leur comportement est resté absolument normal.

Les six lapins alcoolisés 1 heure avant l'injection d'uréthane sont tombés sur le côté quelques minutes après l'injection d'uréthane, avec perte de réflexe de redressement. Le temps de sommeil est compté depuis le moment où l'animal se met sur le côté jusqu'à celui où il se redresse spontanément sur les pattes avant :

Lapin I	35 minutes
II	55 "
III	35 "
IV	30 "
V	50 "
VI	30 "

Le temps de sommeil est de 39 ± 4 minutes après alcoolisation aiguë alors que la seule administration intra-veineuse de 0,50 g/kg d'uréthane ne provoque pas le sommeil.

b - Après alcoolisation chronique :

1 - Chez le Lapin :

A trois lapins alcoolisés pendant trois mois nous avons administré 0,75 g/kg d'uréthane par voie intra-veineuse ; un animal est mort dans le quart d'heure qui a suivi l'injection, les deux autres ont dormi respectivement 4 et 5 heures.

Les Lapins témoins n'ont dormi en moyenne que 135 minutes.

Les Lapins alcoolisés à long terme sont donc plus sensibles à l'anesthésie produite par injection intra-veineuse d'uréthane.

2 - Chez le Cobaye :

Nous avons injecté à des cobayes alcoolisés pendant trois mois pesant environ 500 g et à des cobayes témoins d'un poids sensiblement identique une dose de 1 g/kg d'uréthane par voie intra-péritonéale.

Les temps de sommeil sont réunis dans le tableau VI :

(voir ci-après)

	Temps de sommeil en minutes	
	Lot témoin	Lot alcoolisé à long terme
Cobaye I	110	450
II	190	480
III	220	510
IV	85	260
V	130	425
VI	220	405
VII	200	450
VIII	30	395
IX	155	380
X	120	285
Moyenne	146 $\pm$ 19	404 $\pm$ 25

Tableau VI : temps de sommeil, exprimés en minutes, après inj. I.P. de 1 g/kg d'uréthane chez des cobayes normaux et des cobayes alcoolisés à long terme.

Les cobayes alcoolisés à long terme ont eu un temps de sommeil moyen de 404 minutes, alors que les animaux témoins ont eu dans les mêmes conditions un temps de sommeil moyen de 146 minutes. Le temps d'endormissement a été approximativement identique dans les deux lots, mais pendant leur sommeil les animaux alcoolisés à long terme ont présenté des signes convulsifs beaucoup plus forts que les animaux témoins : mouvements de pédalage, d'extension des pattes, de temps à autre et aussi morsure de la langue, ces deux derniers symptômes n'ont pas été observés chez le lot témoin. Deux des animaux alcoolisés à long terme sont morts dans la nuit qui a suivi l'expérience.

Les chiffres trouvés sont significatifs comme le prouve le coefficient *t* de Student que nous avons trouvé nettement supérieur à celui de la table pour le coefficient de sécurité de 95 % et nous pouvons donc conclure que l'alcoolisation chronique augmente de près de trois fois l'activité d'une même dose d'uréthane.

temps de sommeil
en minutes

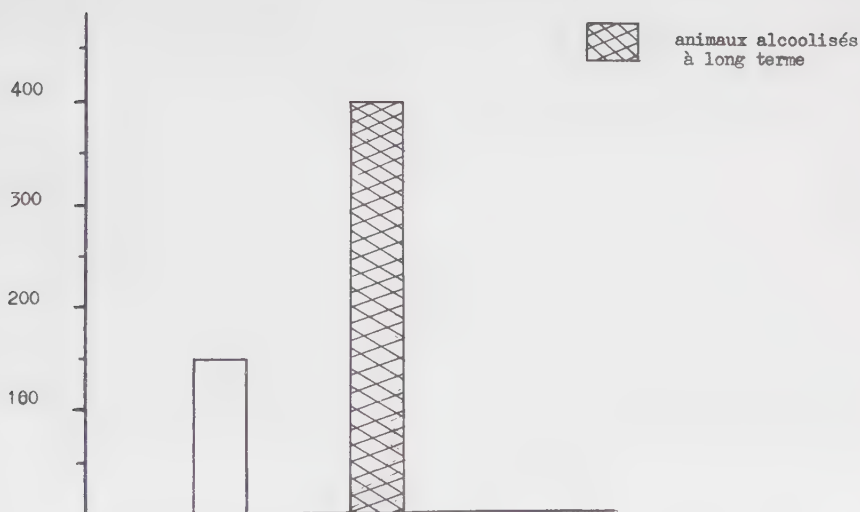
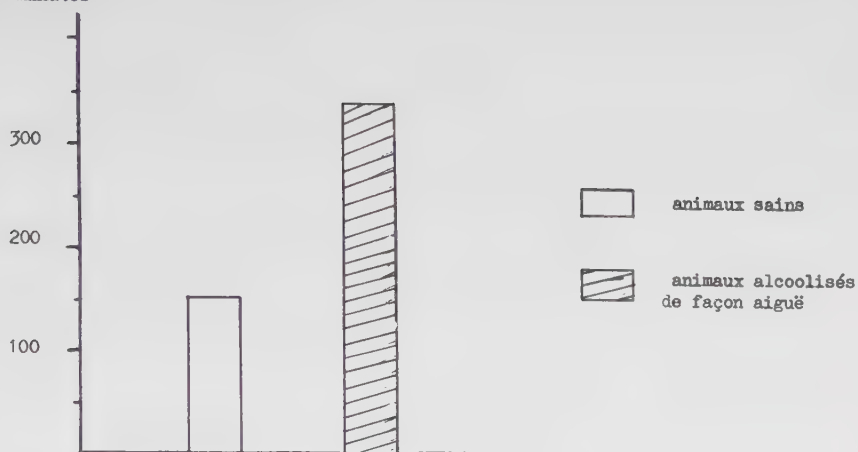


Figure IV : Temps moyen de sommeil après inj. I.P. d'uréthane 1 g / kg

chez le Cobaye sain

" alcoolisé de façon aiguë 30 min. avant l'inj.

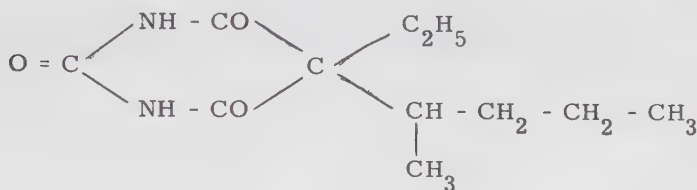
" alcoolisé pendant trois mois

LES BARBITURIQUES

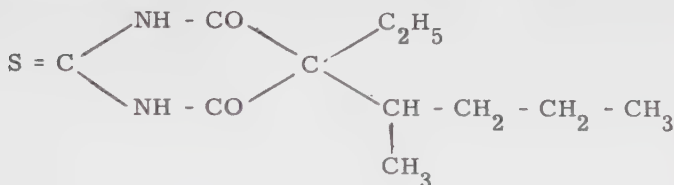
Nous avons utilisé la Souris et le Rat, en appliquant la technique employée notamment par A. QUEVAUVILLER et S. GARCET (100) et en opérant toujours exactement dans les mêmes conditions. Le temps de sommeil est compté depuis le moment où l'animal se met sur le côté jusqu'à celui où il se remet spontanément sur les pattes ; les résultats sont exprimés par la moyenne des temps trouvés pour chaque lot.

Notre choix s'est arrêté sur :

. le Pentobarbital (Nembutal) :



. le Penthiobarbital (Pentothal) :



a - Pentobarbital

Chez la souris après alcoolisation aiguë :

Le Nembutal a été injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 30 mg/kg à un lot de 20 souris témoins et de 20 souris alcoolisées de façon aiguë 30 minutes avant l'injection. Deux seulement des souris témoins ont dormi, le temps de sommeil moyen a été de 10 minutes.

Les souris alcoolisées ont toutes dormi, le temps de sommeil moyen a été de 89 ± 12 minutes.

b - Penthiobarbital

1 - Chez la Souris après alcoolisation aiguë

Nous avons fait la même expérience par injection intra-péri-

tonéale de 25 et 50 mg/kg de penthobarbital :

. à la dose de 25 mg/kg

les souris témoins n'ont pas dormi
6/10 des souris alcoolisées ont dormi, et le temps de sommeil moyen a été de 38 ± 7 minutes.

. à la dose de 50 mg/kg

7/10 des souris témoins ont dormi et le temps de sommeil moyen a été de 52 ± 10 minutes.

10/10 des souris alcoolisées ont dormi et le temps de sommeil moyen a été de 144 ± 15 minutes.

2 - Chez le Rat après alcoolisation aiguë et chronique :

. à la dose de 50 mg/kg

Nous avons utilisé 3 lots de 5 animaux :

- un lot témoin
- un lot alcoolisé de façon aiguë 30 minutes avant l'injection du barbiturique .
- un lot alcoolisé pendant 5 mois.

Le Penthobarbital est administré par voie intra-péritonéale en solution à 0,5 %.

Les résultats sont consignés dans le tableau VII :

	Temps de sommeil en minutes		
	lot témoin	lot alcoolisé de façon aiguë	lot alcoolisé à long terme
Rat I	205	230	145
II	190	320	160
III	145	340	240
IV	180	380	150
V	85	310	240
Moyenne	161 ± 12	316 ± 25	187 ± 22

Tableau VII : temps de sommeil chez le Rat après administration I. P. de 50 mg/kg de Penthobarbital.

Ainsi que le montre le chevauchement des erreurs et le calcul du coefficient de Student pour un coefficient de sécurité de 95 %, seule la différence observée chez le lot alcoolisé de façon aiguë est significative.

L'alcoolisation aiguë augmente donc de 2 fois le temps de sommeil provoqué par administration intra-péritonéale de 50 mg/kg de penthiobarbital, alors que l'alcoolisation chronique de 5 mois ne le modifie pas ; ce qui n'est pas étonnant puisque nous avons souligné au début de ce travail que le Rat semblait réfractaire à l'alcoolisation chronique.

. à la dose de 25 mg/kg

Nous avons refait la même expérience avec une dose plus faible de penthiobarbital, 25 mg/kg, sur des rats alcoolisés à long terme.

Nous avons utilisé 2 lots de 7 animaux :

- un lot témoin
- un lot alcoolisé pendant 5 mois.

Aucun des animaux témoins n'a dormi ; ceux-ci sont d'abord excités, puis tibubent et tombent assoupis.

3 seulement des animaux alcoolisés à long terme ont dormi respectivement 105, 175 et 50 minutes.

L'alcoolisation chronique de 5 mois ne modifie donc pas sensiblement l'action d'une dose faible de penthiobarbital.

UN ANESTHESIQUE NON BARBITURIQUE D'ACTION BREVE

Nous avons voulu faire la même expérience avec un nouvel anesthésique général, non barbiturique et d'action brève : le Détrovel ou diéthylamide de l'acide 2 méthoxy 4 allylphénoxyacétique, dérivé de l'eugénol, réservé pour les petites interventions sur des malades ambulatoires ou non.

Le Détrovel a été administré par voie intra-péritonéale à la dose de 50 mg/kg à 3 lots de 7 rats :

- un lot témoin
- un lot alcoolisé de façon aiguë
- un lot alcoolisé pendant 5 mois

Les animaux témoins ont eu un temps de sommeil moyen de 11 ± 2 minutes.

Les animaux alcoolisés de façon aiguë 30 minutes avant l'injection d'anesthésique ont eu un temps de sommeil moyen de 48 ± 6 minutes.

Les animaux alcoolisés pendant 5 mois ont eu un temps de sommeil moyen de 32 ± 5 minutes.

CONCLUSIONS

L'alcoolisation aiguë ou chronique provoque une augmentation de la toxicité et de l'activité hypnotique de divers anesthésiques généraux et hypnotiques, et ceci chez les quatre espèces animales utilisées.

Ce phénomène de potentialisation de l'action des hypnotiques par l'alcool avait déjà été remarqué par plusieurs auteurs et est d'observation clinique fréquente.

OLSZYKA (89) avait ainsi mis en évidence chez le Rat la potentialisation de la butyléthylmalonylurée, du chloral et du chloralose; JOYCE et coll. (53) celle de l'association phénobarbital- alcool. EEROLA (36) avait constaté l'augmentation de la toxicité de l'hexobarbital et du thiopental par l'alcool.

SMITH et LOOMIS (108) ont mis en évidence la potentialisation du thiopental par l'alcool chez plusieurs espèces animales. Ils ont administré simultanément par voie intra-veineuse du thiopental à la dose de 30 mg/kg chez la Souris, 25 mg/kg chez le Lapin, 20 mg/kg chez le Chien, et de l'alcool à la dose de 1 g/kg chez tous les animaux. Les temps de sommeil obtenus sont réunis dans le tableau VIII :

	Temps de sommeil en minutes		
	Thiopental	Alcool	Thiopental + alcool
Souris	6, 7	0, 5	32, 7
Lapin	21, 4	12, 5	117
Chien	38, 8	0	71, 5

Tableau VIII : Temps de sommeil , exprimés en minutes, après inj. I. V. de thiopental et d'alcool (expérience de SMITH et LOOMIS)

GAULTIER et coll. (43) ont noté une aggravation des intoxications aiguës par des associations médicamenteuses telles que alcool + barbituriques, et ont été frappés par la disproportion entre les doses absorbées et les effets observés.

Quant à la cause déterminante de cette potentialisation de l'activité hypnotique on peut invoquer soit un accroissement de la sensibilité ou de la perméabilité de la cellule nerveuse réceptrice, soit un abaissement du seuil d'action, à moins qu'il ne s'agisse d'une modification du catabolisme de la molécule du produit hypnotique dans l'organisme malade.

Cette dernière hypothèse ne peut être retenue que dans le cas de l'alcoolisation chronique, puisqu'alors les animaux ne sont pas sous l'effet d'une ingestion préalable et massive d'alcool.

TIFFENEAU, Jeanne LEVY et BROUN (111) ont montré que l'action des hypnotiques est augmentée quand la réserve alcaline est diminuée et affaiblie dans le cas contraire. Ceci peut expliquer nos résultats trouvés dans le cas de l'alcoolisation aiguë puisque l'ingestion d'une dose massive d'alcool provoque un état d'acidose, marqué par une diminution de la réserve alcaline et du pH sanguin, et observé tant en clinique humaine par ROUET (104) qu'au laboratoire par KLINGMAN et HAGG (55) chez le Chien.

En clinique, certains praticiens ont observé un parallélisme entre la sensibilité de l'alcoolique à l'anesthésie et l'atteinte hépatique. Expérimentalement nous avons retrouvé ce même phénomène. Nos cobayes, dont l'autopsie a révélé une stéatose hépatique caractéristique, ont été beaucoup plus sensibles à l'uréthane. Les rats, réfractaires à une alcoolisation chronique de plusieurs mois, ont réagi au penthiobarbital sensiblement de la même façon que les rats normaux. Cependant MOYERS et THAYER (86) ont trouvé une augmentation des effets du penthiobarbital chez des chiens alcoolisés pendant deux ans, malgré l'absence de lésions du parenchyme hépatique : il faut une même dose de barbiturique pour endormir l'animal, mais le temps de sommeil est nettement plus long, 2 fois plus environ dans le groupe alcoolisé, quoique le taux sanguin de barbiturique soit identique aussitôt après la perte du réflexe oculopalpebral.

II - ANESTHESIQUES LOCAUX

Les accidents provoqués par les anesthésiques locaux au cours d'interventions chirurgicales ne sont pas rares ; de nombreux cas ont été signalés par KLOTZ (56) et BAUMANN (14) entre autres. Certains de ces accidents peuvent être dus à une sensibilité particulière ou à une modification du terrain, c'est pourquoi il nous a semblé intéressant de rechercher si l'alcoolisation aiguë et chronique ne modifiait pas le comportement des animaux vis à vis des anesthésiques locaux.

Nous avons expérimenté :

- un anesthésique de surface, le chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin, selon la méthode décrite par REGNIER (102)
- un anesthésique d'infiltration, le chlorhydrate de procaine, sur le derme du Cobaye, selon la méthode de MOUKHTAR (83) adaptée par BULBRING et WAJDA (23).

Nous verrons que les faits eux-mêmes nous conduiront à vérifier plusieurs hypothèses formulées à ce sujet.

I - Activité des anesthésiques locaux après alcoolisation aiguë et chronique (98)

a - Action du Chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin

- Principe de la méthode de J. REGNIER

Cette méthode est fondée sur l'appréciation du réflexe oculo-palpébral. Dans les conditions normales l'excitation de la cornée du Lapin au moyen d'un crin fin provoque la fermeture rapide de la paupière. Si la cornée a été soumise préalablement à l'action d'un anesthésique local le réflexe ne se produit plus à la suite d'une seule excitation mais il faut pour le déclencher répéter un certain nombre de fois les attouchements. Il apparaît que le nombre des excitations nécessaires pour provoquer le réflexe est proportionnel à la puissance d'action de l'anesthésique.

Dans l'application pratique de cette propriété REGNIER considère que la non apparition du réflexe à la suite de 100 excitations à la minute est le signe d'une anesthésie complète. L'anesthésie existe mais de façon incomplète, lorsque le réflexe apparaît à la suite d'un nombre d'excitations compris entre 1 et 100 .

La méthode de mesure fondée sur ces considérations, permet d'exprimer le pouvoir anesthésique à condition d'opérer sur des animaux convenablement choisis, avec un matériel défini, et dans des conditions expérimentales rigoureusement déterminées.

- Choix des animaux

Des Lapins gris communs de 2 kg mais qui pesaient plus de 3 kg à la fin de l'alcoolisation chronique ont été choisis.

Les cils sont coupés avant l'expérience, afin d'éviter leur attouchement au cours de l'essai, ce qui pourrait déclencher le réflexe oculo-palpébral en dehors d'une excitation cornéenne.

Les animaux sont amenés au laboratoire au moins une heure avant l'essai ; ils sont maintenus dans une boîte à contention spéciale et l'on dispose leur tête de façon que les deux yeux reçoivent un éclaircissement sensiblement égal.

- Choix du matériel

Le crin utilisé est un poils de la moustache d'un lapin ; il est monté et soudé par une goutte de paraffine sur un tube de verre effilé, de telle façon que sa partie libre mesure 1 cm environ.

Ces précisions sont données à titre indicatif, l'essentiel étant que tous les essais soient effectués par le même expérimentateur, avec le même matériel .

- Conditions expérimentales

Les essais sont effectués à la température du laboratoire, environ 20° ; en effet R. CHARONNAT et P. LECHAT (27-28) ont noté une diminution de la durée de l'anesthésie avec une élévation de la température ambiante.

L'expérience a une durée de 1 heure. Au temps zéro et à la minute 4 on vérifie l'existence du réflexe par excitation de la cornée au crin.

On dépose sur la région pupillaire 0,05 ml de la solution anesthésique à la minute 4 1/2 et à la minute 5 1/2.

La recherche de l'anesthésie commence à la minute 8

par des excitations répétées dont on compte le nombre , le rythme est de 100 par minute ; on arrête dès que le reflexe se produit ou que le chiffre 100 est atteint.

L'essai est répété aux autres temps suivants : 10, 12 1/2, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 et 60 minutes.

On exprime les valeurs de l'anesthésie par les chiffres obtenus en additionnant les divers nombres d'excitations qui ont été nécessaires depuis la minute 8 jusqu'à la minute 60. Le chiffre minimal 13, correspondant à l'ensemble des 13 interrogations, montre l'absence totale d'anesthésie; le chiffre maximal indiquant une anesthésie complète pendant toute la durée de l'expérimentation est de 1300. Le chiffre 20 est considéré comme seuil de l'anesthésie.

Les essais successifs doivent être effectués à des intervalles de huit jours pour éviter le phénomène d'accoutumance.

- Protocole expérimental et résultats

Nous avons sélectionné 13 lapins présentant des valeurs d'anesthésie moyennes avec une solution de Chl. de cocaïne à 0,5 %.

Ces 13 lapins ont été éprouvés avant et après alcoolisation aiguë.

4 de ces lapins sont ensuite réservés comme témoins et les 9 autres ont été alcoolisés pendant 11 semaines.

1 - Après alcoolisation aiguë

Nous avons déterminé les valeurs de l'anesthésie produite par instillation d'une solution de Chl. de cocaïne à 0,5 % avant et après alcoolisation aiguë en opérant par essai croisé.

Dans une première expérience nous avons éprouvé l'oeil gauche avant ingestion d'alcool et l'oeil droit 1 heure après ingestion de 1 ml/100 g d'alcool à 40° ; et vice versa dans une seconde expérience une semaine après la première, obtenant ainsi la moyenne de 26 yeux.

Les résultats sont réunis dans le tableau IX.

Valeur de l'anesthésie				
Ier essai			2e essai	
	avant alcool O. G.	Après alcool O. D.	avant alcool O. D.	après alcool O. G.
Lapin I	295	865	197	661
II	510	829	511	814
III	409	1127	509	1031
IV	414	1300	501	962
V	410	1234	474	1300
VI	420	811	418	904
VII	409	912	518	837
VIII	508	1300	542	1178
IX	421	851	348	1003
X	413	1300	415	1300
XI	409	1138	490	1055
XII	422	1261	513	1205
XIII	389	1102	515	1173
Moyenne	417	1079	457	955
Anesthésie moyenne : avant alcooolisation 437 + 12 après alcooolisation 1017 + 68				

Tableau IX : valeur de l'anesthésie produite chez le Lapin par une solution de Chl. de cocaïne à 0,5 % avant et 1 h. après alcooolisation aiguë.

Recherchant la concentration d'une solution de Chl. de cocaïne qui produirait chez les animaux témoins une anesthésie légèrement supérieure à 1000 nous avons instillé à ceux-ci une solution de chl. de cocaïne à 2%.

Les valeurs de l'anesthésie produite, exprimées par la moyenne arithmétique des nombres de stimuli pour les deux cornées, ont été :

Lapin I	1055
II	870
III	1194
IV	1061

Anesthésie moyenne 1045 $\pm$ 21

Ainsi les valeurs moyennes de l'anesthésie étant :

- chez les animaux témoins :

sol. de chl. de cocaïne à 0,5 %		437
"	2 %	 1045

- chez les animaux alcoolisés :

sol. de chl. de cocaïne à 0,5 %		1017
---------------------------------	-------	------

Nous pouvons en déduire par la formule d'interpolation proposée par G. VALETTE (115) la valeur du titre de la solution :

$$Y = \frac{2 (1017 - 437) + 0,5 (1045 - 1017)}{1045 - 437}$$

$$Y = 1,88$$

La solution de Chl. de cocaïne à 0,5 % produit chez le Lapin en état d'alcoolisation aiguë une anesthésie de surface voisine de celle que donnerait une solution à 1,8 % chez les témoins ; autrement dit, l'ingestion massive d'alcool dans les conditions précitées augmente de près de 4 fois l'activité du chlorhydrate de cocaïne.

Rappel de l'anesthésie :

Sur un autre lot de six lapins nous avons recherché si l'ingestion d'alcool à 40° provoquait le rappel de l'anesthésie cornéenne. Nous avons opéré selon les indications données par R. CHARONNAT et P. LECHAT (29, 30, 31)



Figure V : Anesthésie de la cornée du Lapin par le chl. de cocaïne à 0,5 %
avant et après alcoolisation aiguë .

Excitations

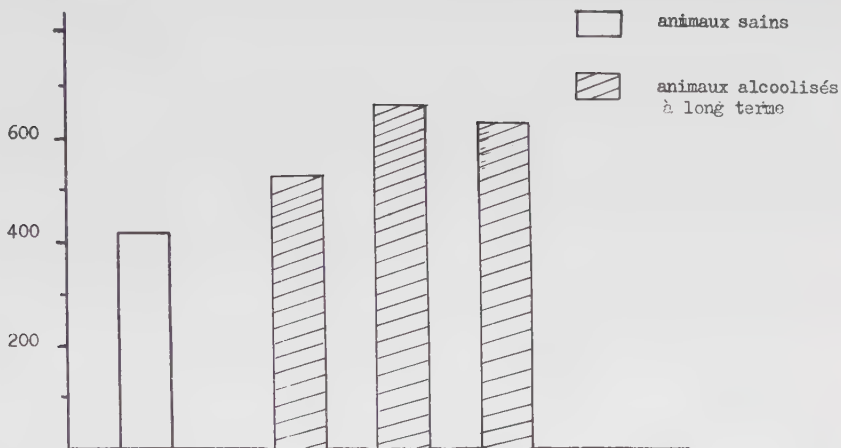


Figure VI : Anesthésie de la cornée du Lapin par le chl. de cocaïne à 0,5 %
en fonction du temps de l'alcoolisation chronique .

et N. LETTERON (73). Dès la fin de l'anesthésie, c'est-à-dire dès que le réflexe oculo-palpébral est obtenu par une seule excitation, nous avons fait ingérer au Lapin l'alcool à 40° ; nous avons ensuite excité la cornée après 2, 5, 10, 15 et 20 minutes.

L'administration par voie orale de 1 ml/100 g d'alcool à 40° ne provoque pas le rappel de l'anesthésie cornéenne ; il en est de même lorsque l'alcool à 40° est administré par voie intra-veineuse à la dose de 10 ml par animal.

2 - Après alcoolisation chronique

Les animaux ont été éprouvés à intervalles réguliers pendant la période d'alcoolisation : à la 3ème, 7ème et 11ème semaine d'alcoolisation, intervalles suffisamment longs pour éviter le phénomène d'accoutumance.

Malheureusement, le nombre des animaux survivants est allé en diminuant avec le temps, après 7 semaines il ne nous en restait plus que 4 et après 11 semaines 3.

La valeur de l' anesthésie pour chaque lapin est exprimée par la moyenne arithmétique des nombre de stimuli pour les deux cornées : les résultats sont réunis dans le tableau X (page 38)

La différence entre ces résultats étant très peu marquée, nous avons recherché si ces chiffres étaient significatifs et correspondaient à des séries de mesure différentes.

Le coefficient t de Student n'est supérieur à celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 % que pour les deux dernières séries de mesures seulement.

L'alcoolisation chronique ne modifie donc qu'à long terme l'activité du chlorhydrate de cocaïne. La formule d'interpolation de G. VALETTE précitée montre que l'activité de la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,5 % devient égale à celle d'une solution à 1% après 7 semaines d'alcoolisation.

L'augmentation du pouvoir anesthésique n'est nettement marquée qu'à partir de la septième semaine d'alcoolisation et est sensiblement identique après onze semaines. On peut donc dire que l'alcoolisation chronique augmente de deux fois l'activité anesthésique de surface du chlorhydrate de cocaïne.;

Valeur de l'anesthésie				
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation chronique		
		3 sem.	7 sem.	11 sem.
Lapin I	246	498	582	559
II	458	516	669	632
III	505	544	693	708
IV	459	562	717	
Moyenne	417 ± 58	530 ± 14	665 ± 43	633 ± 43

Tableau X : Valeur de l'anesthésie produite chez le Lapin par une sol. de Chl. de cocaïne à 0,5 % avant et après alcoolisation chronique.

b - Action du chlorhydrate de procaine sur la peau du dos du Cobaye

- Rappel de la technique

Une seule stimulation de la peau du dos du Cobaye, produite par une épingle, fait apparaître un frisson peaucier localisé. Une aire cutanée anesthésiée ne réagit plus à cette excitation unique, mais on constate que le réflexe peaucier peut se produire à la suite de la répétition d'un nombre déterminé de stimulations

Dans l'application pratique de cette propriété, on considère que la non apparition du réflexe peaucier à la suite de 6 excitations est le signe d'une anesthésie complète. L'anesthésie existe, mais d'une façon imparfaite, lorsque le réflexe apparaît à la suite d'un nombre d'excitations compris entre 1 et 6.

- Choix du matériel

On utilise une épingle montée ordinaire ou mieux un vacci-nostyle, l'essentiel étant que la pointe ne soit pas trop acérée, pour éviter toute blessure.

- Protocole expérimental

Les animaux sont tenus solidement sur le ventre ; on leur épile convenablement le dos la veille de l'essai, en veillant à ne pas léser l'épithélium cutané.

On vérifie que la zone qui va recevoir l'anesthésique répond par un réflexe cutané à une piqure unique. Il faut signaler la sensibilité particulièrement élevée de la région médiane, alors que les régions postérieure et antérieure sont un peu moins sensibles ; on choisira ces dernières de préférence, car elles donnent des réponses plus régulières .

On injecte dans le derme 0,2 ml de la solution anesthésique dans le soluté isotonique de chlorure de sodium, l'eau distillée donnant à elle seule une anesthésie appréciable.

Pour repérer la surface injectée on la délimite en traçant un cercle à l'encre. La recherche de l'anesthésie commence 5 minutes après, par des stimulations répétées toutes les trois secondes, dont on compte le nombre. On arrête dès que le réflexe se produit ou que le chiffre 6 est atteint. L'exploration est continuée toutes les 5 minutes pendant 30 minutes.

Pendant toute la durée de l'essai, on veille à ce que l'animal n'ait ni froid, ni peur, sinon il frissonne spontanément, ce qui introduit des causes d'erreur et rend difficile l'appréciation du réflexe cutané.

- Mode opératoire et résultats expérimentaux

Nous avons dû sélectionner les animaux pour ne garder que des sujets présentant une anesthésie de durée et d'intensité moyennes et permettre ainsi de mettre en évidence une variation ultérieure de l'anesthésie.

Nous avons employé une solution de chl. de procaine à 0,2% dans le soluté physiologique, ainsi qu'une solution à 0,5%. Parmi les cobayes retenus pour l'expérience, cinq ont été éprouvés avec la solution à 0,2% avant et après alcoolisation aiguë, et cinq autres, éprouvés d'abord avec les deux solutions, l'ont été ensuite avec la solution à 0,2% après alcoolisation chronique.

La valeur de l'anesthésie est exprimée pour chaque cobaye par la moyenne arithmétique des nombres de stimuli pour chacun des deux boutons dermiques.

1 - après alcoolisation aiguë

Les valeurs de l'anesthésie produite par la solution de Chl. de procaine à 0,2% avant alcoolisation et 1 heure après ingestion d'alcool sont réunies dans le tableau XI :

	Valeur de l'anesthésie	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation
Cobaye I	16	24
II	22	24
III	18	28
IV	17	27
V	12	23
Moyenne	$17 \pm 1,6$	$25 \pm 1,8$

Tableau XI : Valeur de l'anesthésie produite chez le Cobaye par une sol. de chl. de procaine à 0,2% avant et après alcoolisation aiguë.

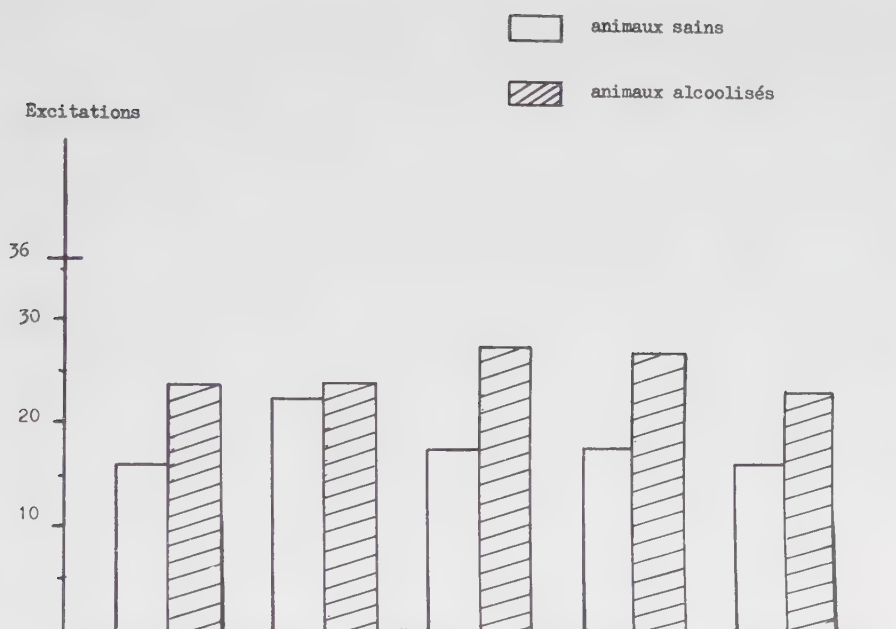


Figure VII : Anesthésie de la peau du dos du Cobaye par le chl. de procaïne à 0,2 % avant et après alcoolisation aiguë .

2 - après alcoolisation chronique

Les valeurs de l'anesthésie produite avant et après alcoolisation chronique de deux mois sont réunies dans le tableau XII :

	Valeur de l'anesthésie		
	Avant alcoolisation		Après alcoolisation
	Sol. 0,2 %	sol. 0,5 %	Sol. 0,2 %
Cobaye I	21	28	30
II	14	31	29
III	20	31	32
IV	17	25	27
V	14	28	26
Moyenne	17, 1 <u>+</u> 1, 9	28, 6 <u>+</u> 1, 1	28, 8 <u>+</u> 1, 1

Tableau XII : Valeur de l'anesthésie produite chez le Cobaye par le Chl. de procaine avant et après alcoolisation chronique.

Ainsi les valeurs de l'anesthésie sont :

- sol. de Chl. de procaine à 0,2 %

avant toute ingestion d'alcool 17
 après alcoolisation aiguë 25
 après alcoolisation chronique 28, 8

- sol. de Chl. de procaine à 0,5 %

sans alcoolisation 28, 6

Nous pouvons en déduire selon la formule d'interpolation de G. VALETTE qu'une solution de chl. de procaine à 0,2 % produit chez le Cobaye en état d'alcoolisation aiguë une anesthésie d'infiltration voisine de celle que donnerait une solution à 0,4 % ; l'anesthésie locale d'infiltration est augmentée de 2 fois après alcoolisation aiguë.

Après alcoolisation chronique de 2 mois elle agit comme une solution à 0,5 %, et l'anesthésie locale d'infiltration est augmentée de 2,5 fois.

II - Discussion des résultats

Le chlorhydrate de cocaïne et le chlorhydrate de procaine ont une activité anesthésique locale remarquable en surface et en infiltration chez les animaux alcoolisés. Tout se passe comme s'il y avait un catabolisme moins rapide ou une modification de la diffusion de l'anesthésique. Afin de vérifier ces hypothèses, il nous a paru intéressant d'étudier les modifications du métabolisme de l'anesthésique et de la perméabilité tissulaire après alcoolisation.

a - Rôle du métabolisme

L'augmentation de l'anesthésie pouvant être expliquée soit par une sensibilité plus grande de l'animal alcoolisé, soit par une diminution du catabolisme de la molécule, nous avons étudié la toxicité de l'anesthésique chez l'animal alcoolisé et le pouvoir enzymatique de l'organisme malade, en l'occurrence l'activité procainestérasique du sérum comme l'avait fait M. J. LAROCHE (59-60) dans son étude de l'activité des médicaments chez l'animal tuberculeux.

1 - Toxicité des chl. de cocaïne et de procaine

Nous avons étudié la toxicité des chl. de cocaïne et de procaine chez des souris normales et chez des souris alcoolisées de façon aiguë 30 minutes avant l'injection du toxique.

Le chl. de cocaïne a été injecté par voie sous-cutanée aux doses de 150 et 200 mg/kg à des animaux répartis en lots de 10 ; la mortalité est indiquée dans le tableau XIII :

Chl. de cocaïne	Souris témoins mortalité	Souris alcoolisées mortalité
150mg/kg	2/10	1/10
200mg/kg	8/10	8/10

Tableau XIII : toxicité du chl. de cocaïne par voie S.C. chez la souris.

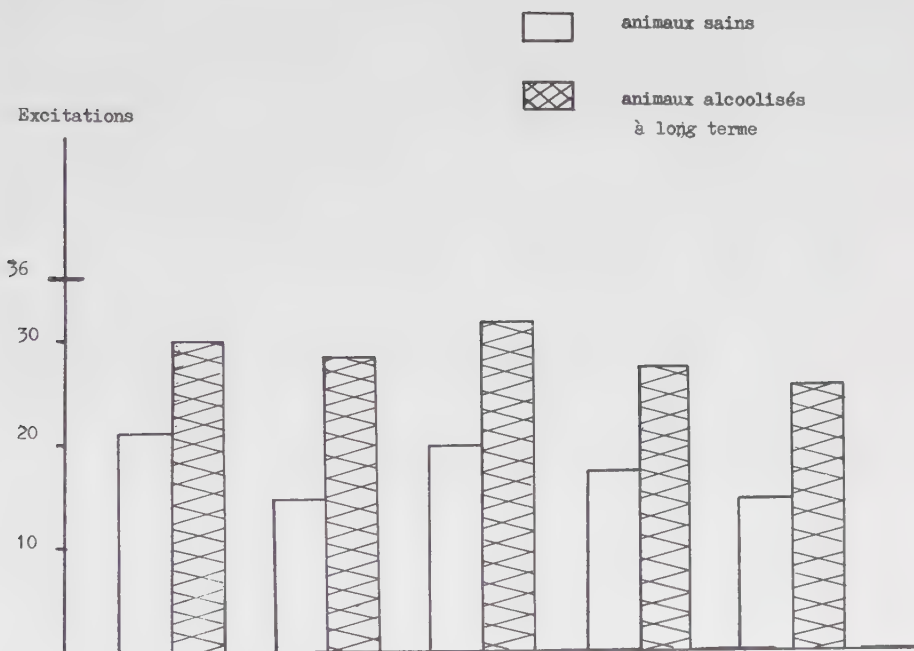


Figure VIII : Anesthésie de la peau du dos du Cobaye par le chl. de procaine à 0,2 % avant et après alcoolisation chronique .

Le Chl. de procaine a été injecté par voie sous-cutanée aux doses de 1 et 1,5 g/kg à des animaux répartis en lots de 10 ; la mortalité est indiquée dans le tableau XIV :

Chl. de procaine	Souris témoins mortalité	Souris alcoolisées mortalité
1, g/kg	8/10	6/10
1,5 g/kg	10/10	10/10

Tableau XIV : toxicité du chl. de procaine par voie S.C. chez la Souris.

Ainsi la souris alcoolisée ne se montre pas plus sensible à une dose toxique d'anesthésique local que la Souris normale.

2 - Détermination de l'activité procaïnestérasique du sérum chez le Cobaye :

Les faits apportés par l'examen histologique du foie nous ont incité à des recherches plus précises sur l'atteinte fonctionnelle hépatique au cours de l'alcoolisation.

Le foie joue un rôle important dans la destruction de la molécule d'un anesthésique local tel que la procaine qui comporte une fonction ester.

Ce furent les travaux de R. HAZARD et J. RAVASSE (47) qui mirent en évidence dans le sérum sanguin un facteur enzymatique permettant l'hydrolyse de la procaine : la procaïnestérase. L'estimation de la valeur de cette activité enzymatique et de ses modalités est donnée dans la thèse de C. BONAMY (20) ; nous avons utilisé la méthode publiée par M. PAGET (90).

- Rappel de la technique :

La diastase sérique est mise en contact du chl. de procaine dans des conditions de température et de temps déterminés . Le produit d'hydrolyse du substrat est dosé par une méthode colorimétrique et exprime l'activité enzy-

matique du sérum. La procaine est l'ester para-amino-benzoïque ; par hydrolyse, on isole l'acide aminé et l'acide qui le constituent. Il faut donc doser l'acide para-aminobenzoïque en présence de chl. de procaine non hydrolysé, tous deux ayant une fonction amine libre. Dans un premier temps, on diazote la fonction amine libre de la procaine et de l'acide para-aminobenzoïque par le nitrite de sodium, puis on copule les diazoïques avec de l'urée. On obtient ainsi, en milieu acide des produits de coloration violette. Dans un second temps, on sépare les composés par passage en milieu alcalin à l'aide d'une solution alcaline de thymol et agitation en présence de chloroforme : le dérivé de l'acide para-aminobenzoïque, grâce à sa fonction acide libre, reste en solution aqueuse et prend une teinte ocre, tandis que celui de la procaine passe en solution dans le chloroforme et prend une coloration jaune citron. Le dosage photocolorimétrique de la couche aqueuse permet de déterminer la quantité d'acide para-amino-benzoïque libérée par hydrolyse diastasique.

- Mode opératoire et résultats expérimentaux :

Mis en garde par les réserves et les précautions mentionnées par BONAMY, nous avons constitué un lot témoin et effectué les dosages en séries, dans les mêmes conditions pour chaque groupe d'animaux :

lot témoin : 5 cobayes normaux

lot malade : 6 cobayes alcoolisés pendant 2 mois et demi

Le sang était prélevé par ponction cardiaque, après centrifugation, le sérum était séparé des hématies, et le dosage commencé le jour même du prélèvement ; la coloration était faite le lendemain pour la totalité des dosages.

Le pouvoir hydrolysant a été estimé après 30 minutes, 3, 12, et 24 heures de contact de l'enzyme avec le substrat à la température de 37° C.

Les taux d'hydrolyse sont réunis dans les tableaux XV et XVI :

	Taux d'hydrolyse			
	ap. 30 min.	ap. 3 h.	ap. 12 h.	ap. 24 h.
Cobaye I	20 %	71 %	100 %	100 %
II	21 %	77 %	100 %	100 %
III	20 %	74 %	100 %	100 %
IV	25 %	65 %	100 %	100 %
V	20 %	65 %	100 %	100 %
Moyenne	21 %	70 %	100 %	100 %

Tableau XV : activité procainestérasique du sérum chez le Cobaye normal.

	Taux d'hydrolyse			
	ap. 30 min.	ap. 3 h.	ap. 12 h.	ap. 24 h.
Cobaye I	9 %	50 %	90 %	100 %
II	15 %	32 %	83 %	100 %
III	15 %	41 %	80 %	100 %
IV	18 %	40 %	85 %	100 %
V	18 %	42 %	87 %	100 %
VI	15 %	30 %	80 %	100 %
Moyenne	15 %	39 %	84 %	100 %

Tableau XVI : activité procainestérasique du sérum chez le Cobaye alcoolisé pendant 2 mois et demi.

Nous avons établi les courbes d'activité procainestérasique des deux lots d'animaux (fig. IX) ; on en déduit principalement que les courbes s'inclinent sensiblement chez les animaux alcoolisés à long terme. Cette nette diminution du pouvoir estérasique confirme l'hypothèse d'une altération du pouvoir de détoxication chez l'animal alcoolisé.

b - Rôle du tissu

Afin de contrôler les phénomènes propres à l'ingestion d'une dose unique d'alcool et ceux dus à l'alcoolisation chronique, nous avons étudié l'action de l'alcool sur la circulation périphérique par la détermination de la perméabilité capillaire et du temps de saignement avant et après alcoolisation aiguë et chronique.

1 - Détermination de la perméabilité capillaire chez le Lapin

Nous avons employé une méthode fondée sur la vitesse de diffusion du Bleu trypan, voisine de la technique d'AM-BROSE et de DE EDS (2) et reprise par PARIS et VAIREL (92).

- Rappel de la technique

La paroi abdominale du Lapin albinos est tondue 24 heures avant l'expérience. L'animal pesé, maintenu sur le dos, on injecte dans la veine marginale de l'oreille 1 ml/kg d'une solution de Bleu trypan à 1 % ; 5 minutes après, on applique pendant 30 secondes exactement un carré de feutrine imprégné de chloroforme. On note le temps minimal nécessaire à l'apparition d'une zone bleue au niveau de la région irritée. On fait deux essais par animal, en ne gardant que les animaux pour lesquels les temps obtenus ne présentent pas plus de deux minutes d'écart.

- Mode opératoire et résultats expérimentaux

18 Lapins mâles albinos ont été sélectionnés suivant la méthode décrite ci-dessus; un mois après le premier essai, sept ont été éprouvés de nouveau 1 heure après alcoolisation aiguë.

Les onze autres ont été alcoolisés à long terme, mais au bout de 11 semaines il ne nous restait plus que six animaux.

Pourcentage d'hydrolyse

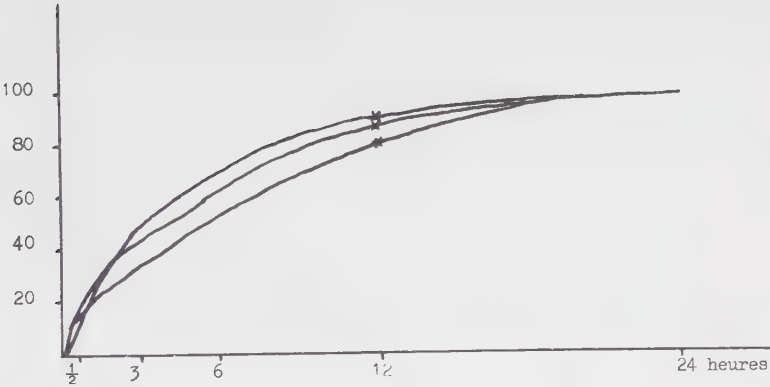
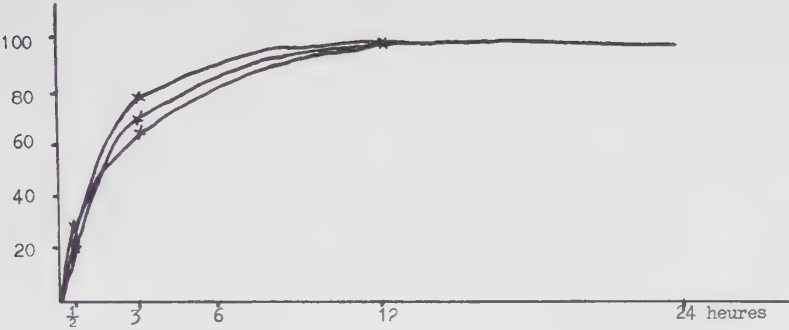


Figure IX : Courbes d'activité procainestérasiq ue chez le Cobaye
en haut : animaux normaux
en bas : animaux alcoolisés pendant deux mois et demi

Les temps d'apparition de la coloration bleue au niveau de la zone irritée, exprimés en secondes, sont réunis dans les tableaux XVII et XVIII :

	Délai d'apparition de la coloration cutanée	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation aiguë
Lapin I	405	240
II	320	200
III	230	240
IV	450	250
V	290	180
VI	385	230
VII	300	210
Moyenne	340 $\pm$ 28	207 $\pm$ 33

Tableau XVII : Perméabilité capillaire chez le Lapin et après alcoolisation aiguë.

L'alcoolisation aiguë provoque donc une avance de 133 secondes, soit de 39 %, dans le délai d'apparition de la coloration cutanée, la perméabilité capillaire est donc nettement augmentée.

	Délai d'apparition de la coloration cutanée	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation chronique
Lapin I	310	280
II	400	280
III	375	240
IV	345	210
V	220	200
VI	260	240
Moyenne	315 $\pm$ 35	241 $\pm$ 16

Tableau XVIII : perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après alcoolisation chronique.

L'alcoolisation chronique provoque une avance de 74 secondes, soit de 24% dans le délai d'apparition de la coloration cutanée, et la perméabilité capillaire est donc nettement augmentée.

La différence entre les moyennes des différents lots est significative, puisque le nombre trouvé pour t (coefficient de Student) est supérieur à celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 %. Les lapins alcoolisés de façon aiguë ou chronique présentent donc une nette augmentation de la perméabilité capillaire.

2 - Temps de saignement chez le Cobaye

La technique employée dérive de celles décrites par UNGER (114) et par PARROT et GALMICHE (93). Le cobaye étant maintenu, on place une oreille sur un bouchon et on la transperce de part en part, d'un coup sec, au moyen de deux vaccino-styles identiques, solidaires et distants l'un de l'autre de 3 mm. On a soin de frapper à un endroit dénué de gros vaisseaux et on fait partir en même temps la trotteuse d'un chronomètre. On étanche le sang toutes les 15 secondes sur la face occipitale de la conque auriculaire avec du papier filtre, en évitant d'appuyer. Le moment où la dernière tache de sang peut être recueillie correspond à la fin du temps de saignement pour l'une et l'autre plaie.

a - Avant et après alcoolisation aiguë

Le temps de saignements, exprimés en secondes par la moyenne des chiffres trouvés pour chaque oreille, avant et 30 minutes après alcoolisation aiguë sont réunis dans le tableau XIX :

(voir ci-après)

Ainsi après alcoolisation aiguë, le temps de saignement est augmenté de 73 %.

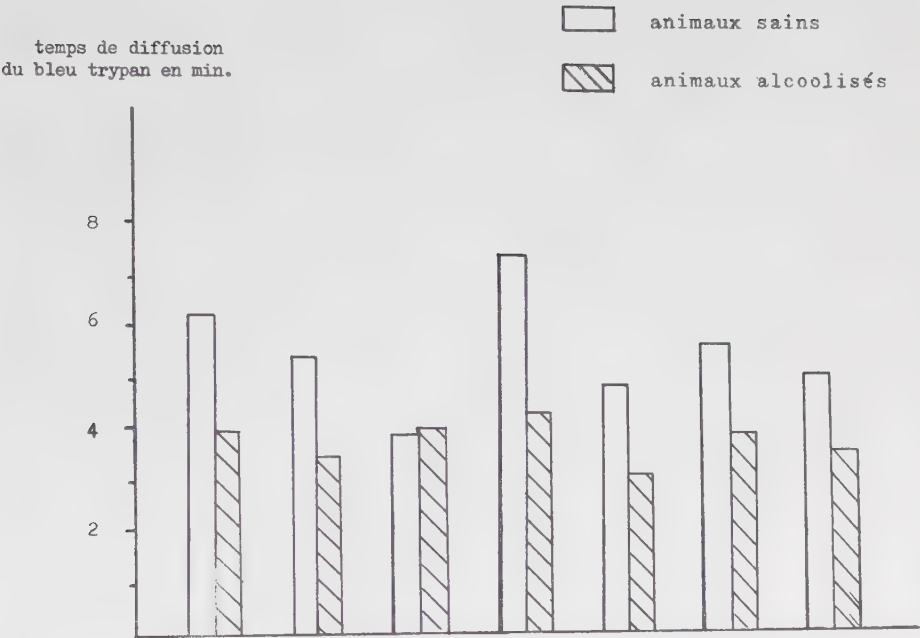


Figure X : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après alcoolisation
aiguë .

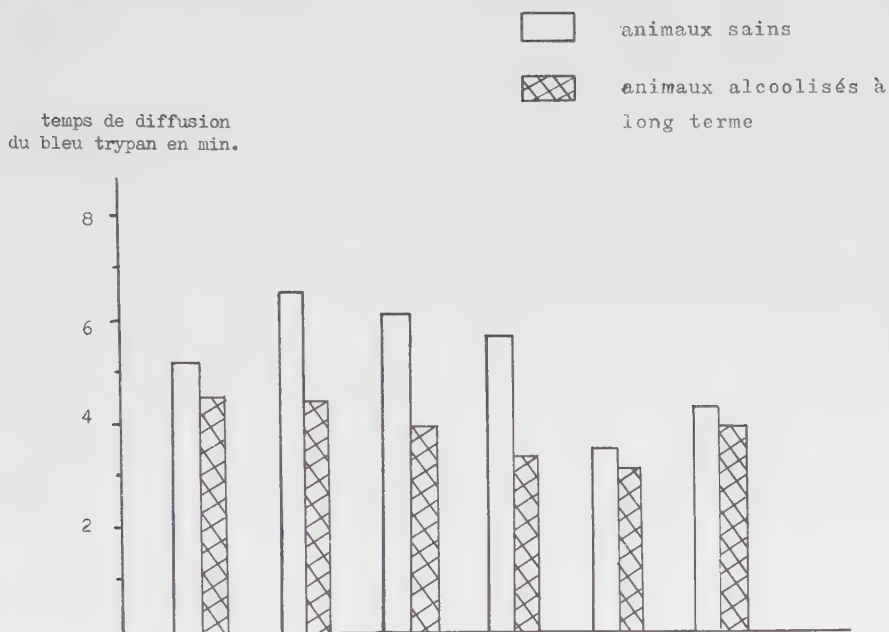


Figure XI : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après alcoolisation chronique .

	Temps de saignement	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation aiguë
Cobaye I	215	315
II	170	230
III	135	260
IV	165	260
V	170	240
VI	120	200
VII	135	305
VIII	130	345
Moyenne	155 $\pm$ 11	269 $\pm$ 18

Tableau XIX : Temps de saignement chez le Cobaye avant et après alcoolisation aiguë.

b - Avant et après alcoolisation chronique

Nous avons déterminé le temps de saignement chez un lot de 15 cobayes alcoolisés pendant trois mois et nous l'avons comparé à celui de 15 cobayes témoins. Les résultats, exprimés en secondes par la moyenne des chiffres trouvés pour chaque oreille, sont réunis dans le tableau XX :

	Temps de saignement	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation chronique
Cobaye I	170	230
II	180	215
III	160	225
IV	180	210
V	190	210
VI	160	220
VII	140	205
VIII	170	215
IX	195	180
X	185	205
XI	180	240
XII	170	220
XIII	150	225
XIV	155	210
XV	165	250
Moyenne	170 $\pm$ 4	217 $\pm$ 5

Tableau XX : Temps de saignement chez le Cobaye normal et alcoolisé à long terme.

Ainsi après alcoolisation chronique le temps de saignement est augmenté de 27 %.

La différence entre les moyennes des différents lots est significative puisque le nombre trouvé pour t (coefficient de Student) est supérieur à celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 % ; le temps de saignement est donc augmenté de 75 % après alcoolisation aiguë, et de 27 % après alcoolisation chronique.

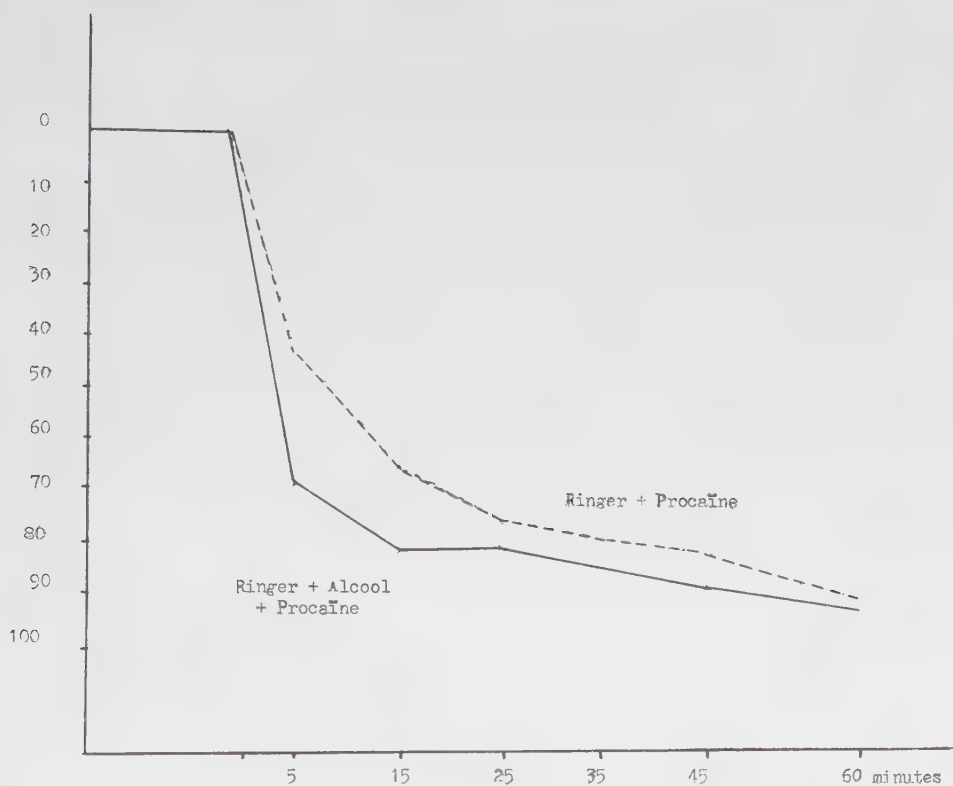


Figure XI b : Abaissement de l'excitabilité du nerf isolé après addition d'un anesthésique local : le chlorhydrate de procaine .

Ainsi la perméabilité capillaire et le temps de saignement étant augmentés sous l'influence de l'alcoolisation aiguë ou chronique on peut se demander si l'augmentation d'activité des anes-
thésiques locaux ne trouve pas une explication dans les deux cas par une augmentation de sensibilité de la cellule nerveuse à l'anesthésique sous l'influence de l'alcool. En effet si l'augmentation de la perméabilité facilite l'entrée dans la cellule, l'élimination en est aussi facilitée et l'effet sur la perméabilité n'explique pas tout. Nous nous sommes adressés pour vérifier cette hypothèse à la technique décrite par A. QUEVAUVILLER et F. SEGALLEN (101) fondée sur les modifications de l'excitabilité du nerf isolé de grenouille conçue comme l'inverse de l'énergie électrique juste nécessaire pour stimuler.

Après avoir déterminé la dose maximale d'alcool ajoutée au liquide de Ringer qui n'agit pas sur l'excitabilité (1×10^{-5}), nous avons comparé la baisse d'excitabilité dans le temps produite par une solution de procaine à 1×10^{-3} d'une part dans le liquide de Ringer pur et d'autre part dans le même liquide additionné de 1×10^{-5} d'alcool à 95°. Les courbes de la figure XIb expriment les moyennes des pourcentages de baisse d'excitabilité de trois expériences. On constate que dès les premières minutes la baisse d'excitabilité est plus forte en présence d'alcool ; il y a une différence de 20 % en 15 minutes. Ceci montre bien que sur la cellule isolée il y a une pénétration plus rapide de l'anesthésique mais aussi une sensibilisation des neurones puisque la différence dans le temps reste toujours en faveur de la solution anesthésique alcoolisée. Dans ce cas le nerf baignant toujours dans le liquide médicamenteux, l'élimination ne peut pas être invoquée.

Conclusion

En résumé l'alcoolisation aiguë et chronique augmente nettement l'action anesthésique locale du chl. de cocaïne et du Chl. de procaine.

Dans le cas de l'alcoolisation chronique, ceci peut s'expliquer par un retard du catabolisme de la molécule anesthésique, puisque nous avons mis en évidence une diminution sensible de l'activité procainestérasique du sérum chez le Cobaye alcoolisé à long terme.

Mais cette explication n'est pas la seule car on observe une augmentation de la perméabilité capillaire et du temps de saignement en cas d'alcoolisation aiguë ou chronique. Il semble donc qu'il y a une augmentation de la perméabilité à l'anesthésique et une sensibilisation de la cellule nerveuse à l'anesthésique local ; les essais sur le nerf isolé confirment cette manière de voir.

III - ANALGESIQUES

Les interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie sont le plus souvent précédées d'une prémédication préparant le patient à l'opération ; les mélanges préanesthésiques comportent presque toujours de la morphine.

Pour DUCHESNAY (34) l'éthylisme est une contre-indication formelle d'un traitement à la morphine, une dose faible pouvant provoquer un coma profond. LICKINT (77) relate l'observation de sept décès après administration d'une dose thérapeutique de morphine chez des sujets qui avaient pris de l'alcool et dont les alcoolémies se situaient entre 1,80 et 2,70 g/l. Aussi nous a-t-il semblé intéressant d'étudier l'influence de l'alcoolisation sur l'activité des analgésiques.

Nous avons expérimenté :

- les analgésiques proprement dits, agissant sur le centre de la douleur, la morphine, et deux succédanés de synthèse, la péthidine et le pyrrolamidol, selon la méthode de d'AMOUR et SMITH (3) chez la Souris après alcoolisation aiguë.
- un analgésique antiinflammatoire, la phénylbutazone par la mesure de son activité antiinflammatoire selon la méthode de S. GARCET (42) chez le Rat alcoolisé à long terme.

I - Activité analgésique de la Morphine, de la Péthidine, et du Pyrrolamidol chez la Souris alcoolisée de façon aiguë

- Principe de la méthode de d'AMOUR et SMITH (3)

Un stimulus est réalisé par une source lumineuse dont les rayons caloriques sont focalisés au niveau d'une partie déterminée de la queue de l'animal. Cette excitation produit après un certain temps de latence un réflexe caractérisé par une tentative de déplacement latéral de la queue. L'intensité du stimulus est déterminée une fois pour toutes par la durée de l'expérience et c'est le temps d'exposition

qui varie en fonction du degré de l'analgésie induite par l'injection préalable du produit.

- Description de l'appareil

L'appareil conçu à l'usage des souris est celui décrit et utilisé par J. ETCHEVERRY (37) . Le système comporte :

- . un alternostat branché sur le secteur
- . un transformateur
- . une source calorifique constituée par une ampoule à filament central.
- . un système de deux lentilles plan-convexe dont l'axe est vertical, qui focalise le flux calorifique au niveau de la queue de la Souris.
- . un chariot en bois mobile latéralement, supportant des cylindres de plexiglas dans lesquels les souris sont maintenues en contention.

- Conditions expérimentales

Les animaux ont été préalablement sélectionnés en lots de même sensibilité. Nous n'avons opéré que sur des animaux d'un poids compris entre 18 et 22 grammes, et dont le temps de réaction préliminaire était compris entre 6 et 8 secondes; le seuil de réaction a été déterminé par deux lectures à 5 minutes d'intervalle.

L'action analgésique est traduite par un allongement du temps de réaction ; on considère que l'analgésie est totale si l'on n'observe aucun mouvement de la queue pendant une exposition de 15 secondes.

Les résultats peuvent être exprimés en pourcentage d'analgésie en multipliant la valeur moyenne du temps d'exposition x par 12,5

$$P.A. = \frac{x \cdot 100}{8} = x \cdot 12,5$$

- Mode opératoire

Nous avons mesuré l'analgésie :

- . après ingestion d'alcool à 40° , 1 ml/100 g, à un lot de 20 souris.

. après administration par voie sous-cutanée de différentes doses analgésiques :

chl. de morphine 2 - 4 et 5 mg/kg

chl. de péthidine 12,5 et 15 mg/kg

pyrrolamidol 1/5 et 1/4 mg/kg

à un lot de 20 souris témoins

à un lot de 20 souris alcoolisées 30 minutes avant l'injection sous-cutanée de l'analgésique.

Nous avons procédé à la détermination du temps de réaction à des intervalles réguliers de 15 minutes.

- Résultats expérimentaux

Les résultats obtenus sont réunis dans les tableaux XXI à XXVIII et illustrés dans les figures XII, XIII et XIV.

	Analgésie moyenne	Animaux totalement analgésiés
15 min.	52 % $\pm$ 8	10 %
30 min.	50 % $\pm$ 7	10 %
45 min.	41 % $\pm$ 8	10 %
60 min.	31 % $\pm$ 6	0 %
75 min.	21 % $\pm$ 5	0 %
90 min.	6 % $\pm$ 2	0 %

Tableau XXI : analgésie produite chez la Souris par alcoolisation aiguë.

Ainsi l'ingestion d'alcool est suivie d'une augmentation du seuil de la douleur, surtout dans l'heure qui l'a suivie ; cette observation expérimentale confirme les effets sensibilisants bien connus de l'alcool chez l'Homme.

	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	61 % $\pm$ 12	64 % $\pm$ 13	0 %	10 %
30 min.	63 % $\pm$ 13	65 % $\pm$ 13	20 %	30 %
45 min.	56 % $\pm$ 11	54 % $\pm$ 11	10 %	30 %
60 min.	51 % $\pm$ 10	39 % $\pm$ 8	0 %	10 %
75 min.	48 % $\pm$ 8	34 % $\pm$ 7	0 %	10 %
90 min.	33 % $\pm$ 6	34 % $\pm$ 7	0 %	10 %

Tableau XXII : Analgésie produite par inj. S.C. 2 mg/kg de chl. de morphine.

	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	48 % $\pm$ 10	70 % $\pm$ 12	5 %	30 %
30 min.	78 % $\pm$ 14	75 % $\pm$ 13	35 %	50 %
45 min.	72 % $\pm$ 12	77 % $\pm$ 11	35 %	55 %
60 min.	70 % $\pm$ 11	70 % $\pm$ 11	20 %	40 %
75 min.	62 % $\pm$ 9	60 % $\pm$ 10	15 %	25 %
90 min.	51 % $\pm$ 9	48 % $\pm$ 8	5 %	20 %

Tableau XXIII : Analgésie produite par inj. S.C. 4 mg/kg de chl. de morphine.

	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	68 % $\pm$ 12	57 % $\pm$ 11	25 %	25 %
30 min.	87 % $\pm$ 13	79 % $\pm$ 13	60 %	50 %
45 min.	81 % $\pm$ 11	79 % $\pm$ 13	45 %	55 %
60 min.	76 % $\pm$ 12	69 % $\pm$ 10	30 %	55 %
75 min.	68 % $\pm$ 10	66 % $\pm$ 10	25 %	50 %
90 min.	56 % $\pm$ 9	56 % $\pm$ 9	10 %	35 %

Tableau XXIV : Analgésie produite par inj. S.C. 5 mg/kg de chl. de morphine.

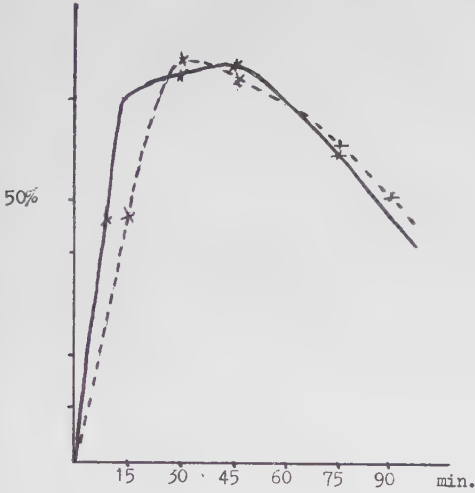
	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	56 % $\pm$ 9	62 % $\pm$ 10	20 %	40 %
30 min.	52 % $\pm$ 8	52 % $\pm$ 9	10 %	50 %
45 min.	34 % $\pm$ 6	47 % $\pm$ 7	0 %	50 %
60 min.	29 % $\pm$ 5	41 % $\pm$ 7	0 %	30 %
75 min.	17 % $\pm$ 3	35 % $\pm$ 6	0 %	20 %
90 min.	8 % $\pm$ 2	21 % $\pm$ 4	0 %	0 %

Tableau XXV : Analgésie produite par inj. S.C. 12,5 mg/kg de chl. de péthidine.

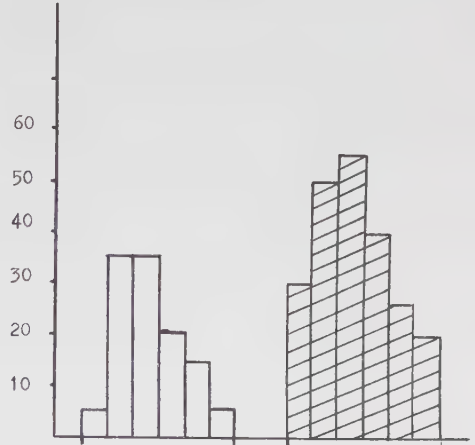
Figure XII : Analgésie par le chl. de morphine .

1/ 4 mg/kg

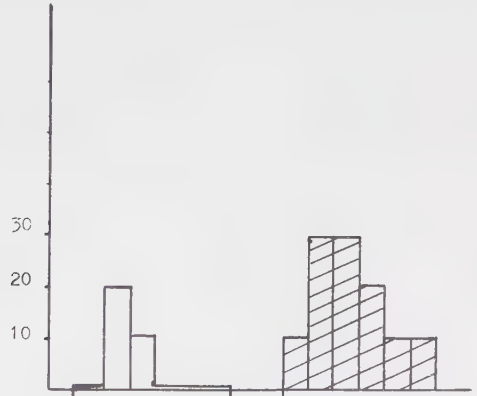
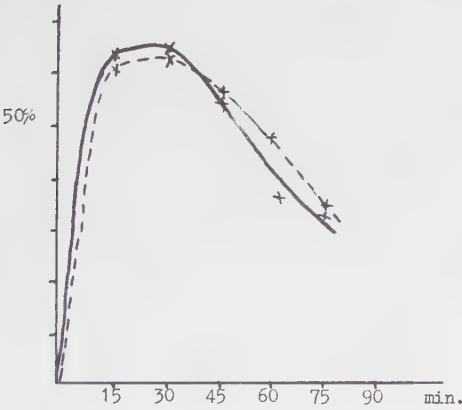
Pourcentage d'analgésie



Pourcentage d'animaux totalement analgésiés



2/ 2 mg/kg



--- morphine seule

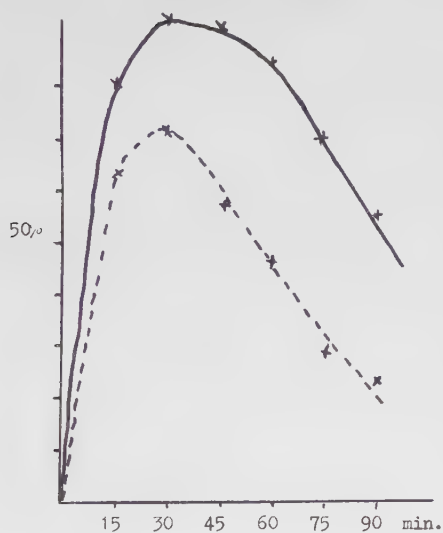
— alcool + morphine

□ animaux sains

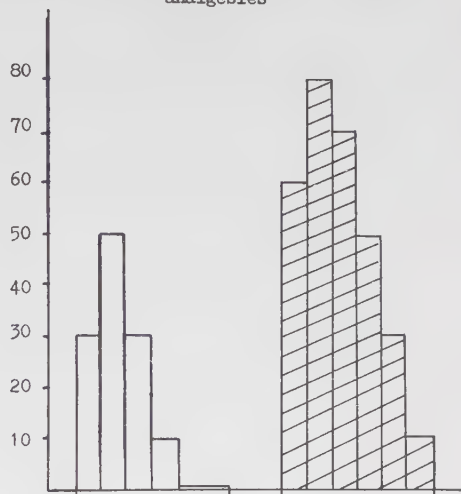
▨ animaux alcoolisés

Figure XIII : Analgesie par le chl. de pethidine .

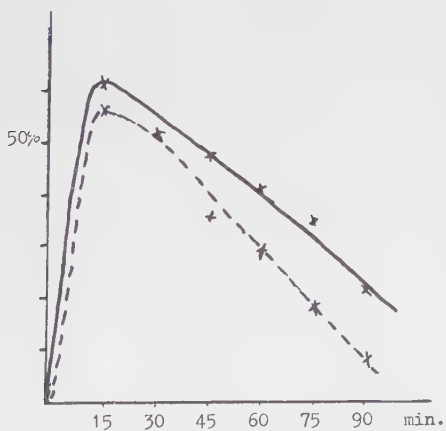
1/ 15 mg/kg Pourcentage d'analgesie



Pourcentage d'animaux totalement analgesies



2/ 12,5 mg/kg



--- pethidine seule
— alcool + pethidine

□ animaux sains
▨ animaux alcoolises

	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	64 % $\pm$ 10	81 % $\pm$ 12	30 %	60 %
30 min.	72 % $\pm$ 11	93 % $\pm$ 12	50 %	80 %
45 min.	57 % $\pm$ 9	92 % $\pm$ 12	30 %	70 %
60 min.	47 % $\pm$ 9	85 % $\pm$ 11	10 %	50 %
75 min.	27 % $\pm$ 5	70 % $\pm$ 10	0 %	30 %
90 min.	23 % $\pm$ 4	55 % $\pm$ 8	0 %	10 %

Tableau XXVI : Analgésie produite par inj. S.C. 15 mg/kg de ch. de péthidine.

	Analgésie moyenne		animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	52 % $\pm$ 8	58 % $\pm$ 9	10 %	40 %
30 min.	62 % $\pm$ 11	62 % $\pm$ 10	30 %	50 %
45 min.	51 % $\pm$ 9	51 % $\pm$ 8	10 %	40 %
60 min.	30 % $\pm$ 5	35 % $\pm$ 6	0 %	20 %
75 min.	20 % $\pm$ 5	31 % $\pm$ 6	0 %	20 %
90 min.	10 % $\pm$ 2	28 % $\pm$ 5	0 %	10 %

Tableau XXVII : Analgésie produite par inj. S.C. de 1/5 mg/kg de pyrrolamidol.

	Analgésie moyenne		Animaux totalement analgésiés	
	an. témoins	an. alcoolisés	an. témoins	an. alcoolisés
15 min.	67 % $\pm$ 10	65% $\pm$ 10	40 %	40 %
30 min.	67 % $\pm$ 11	70 % $\pm$ 12	50 %	60 %
45 min.	48 % $\pm$ 8	60 % $\pm$ 10	30 %	40 %
60 min.	38 % $\pm$ 6	53 % $\pm$ 8	20 %	40 %
75 min.	27 % $\pm$ 6	37 % $\pm$ 7	10 %	20 %
90 min.	15 % $\pm$ 3	24 % $\pm$ 4	0 %	10 %

Tableau XXVIII : Analgésie produite par inj. S.C. 1/4 mg/kg de pyrrolamidol.

Les résultats obtenus avec ces trois analgésiques indiquent une nette augmentation de l'activité analgésique après alcoolisation aiguë ; le phénomène est beaucoup plus marqué pour la péthidine. Les courbes du pourcentage d'analgésie au fur et à mesure du temps sont assez voisines, mais le nombre des animaux totalement analgésiés est toujours beaucoup plus élevé dans le lot alcoolisé.

Voulant voir si l'action excitante de la Morphine pouvait être modifiée chez la Souris alcoolisée de façon aiguë, nous avons injecté par voie sous-cutanée des doses plus fortes de morphine : 50, 75 et 100 mg/kg à des souris témoins et à des souris alcoolisées, et nous avons examiné leur comportement.

Dans le lot alcoolisé la phase d'excitation est beaucoup moins forte, le catatonus de la queue plus bref, et les animaux tombent dans un état comateux. Aux doses de 75 et 100 mg/kg 20 % des souris alcoolisées sont mortes, alors que nous n'avons observé aucun décès chez les souris témoins.

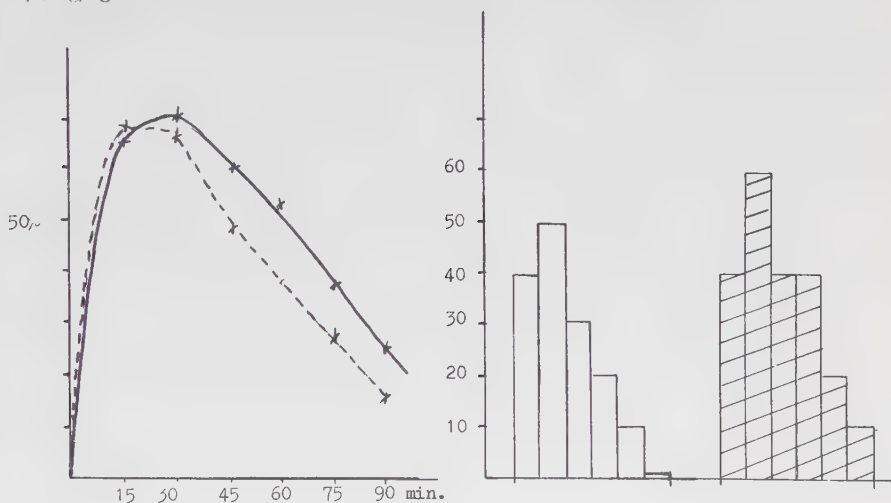
Il ressort de ces expériences que l'alcoolisation aiguë augmente l'activité et la toxicité des analgésiques chez la Souris.

Figure XIV : Analgesie par le pyrrolamidol .

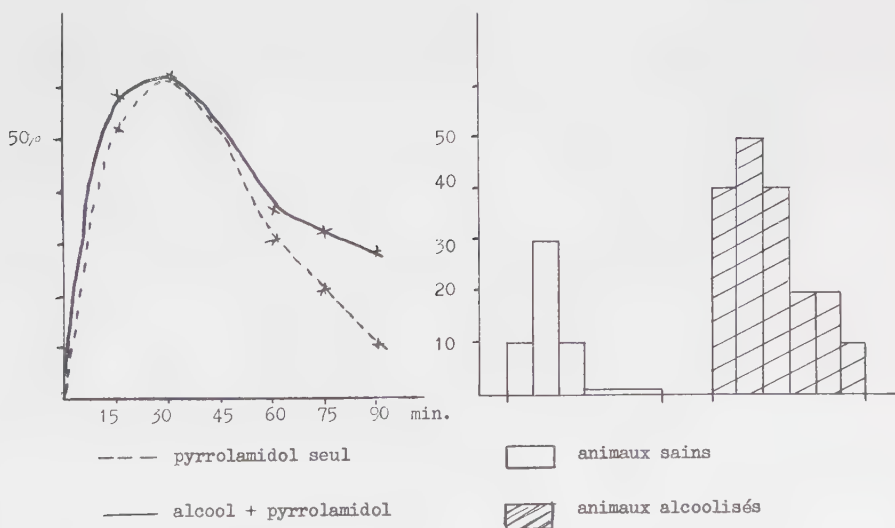
Pourcentage d'analgesie

1/ 1/4 mg/kg

Pourcentage d'animaux totalement analgesies



2/ 1/5 mg/kg



2 - Activité antiinflammatoire de la phénylbutazone chez le Rat alcoolisé à long terme.

Après les phénomènes vasculaires observés chez le Lapin et le Cobaye, nous avons recherché si l'on pouvait observer une modification éventuelle du processus inflammatoire déclenché expérimentalement. L'état pathologique peut en effet déclencher une hypo ou hypersensibilité au phénomène inflammatoire, ainsi que l'a observé O. BLANPIN (17) sur des animaux cancéreux, chez lesquels l'oedème produit est moins important et l'activité antiinflammatoire de l'acide acétylsalicylique plus faible.

Chez des rats alcoolisés à long terme pendant 10 mois et chez des rats témoins, nous avons créé une arthrite expérimentale selon la méthode décrite par S. GARCET (42), par injection de kaolin à raison de 3/20 ml d'une suspension aqueuse et stérile à 10 % dans le faisceau musculaire constitué par les fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure droite. Un syndrome caractérisé par une rougeur puis une cyanose accompagnée d'oedème se déclenche et provoque une augmentation du volume de la patte. La patte est sectionnée au-dessus de l'articulation tibio-astragalo-calcaneenne et on note son augmentation de poids par rapport à la patte gauche.

Nous avons injecté la phénylbutazone par voie intra-péritonéale à la dose de 10 mg par animal 3 heures après injection de kaolin, et nous avons noté les résultats 24 heures après la production de l'oedème.

Les résultats obtenus avec le lot témoin et avec le lot alcoolisé à long terme sont réunis dans les tableaux XXIX et XXX:

(voir ci-après)

a - lot témoin

	Poids des pattes		Différence		
	Gauche	Droite	en g.	en %	Moyenne
Non traité	1,4346	2,5184	1,0838	75,5	73,8 $\pm$ 2,8
	1,3332	2,4978	1,1646	87,3	
	1,5934	2,7920	1,1946	75,2	
	1,5090	2,5644	1,0554	69,9	
	1,5770	2,5904	1,0134	64,2	
	1,3376	2,2424	0,9048	67,6	
	1,3480	2,2900	0,9420	69,8	
	1,3968	2,3460	0,9492	67,9	
	1,5274	2,7814	1,2540	82,1	
	1,4252	2,5422	1,1170	78,3	
Traité à la Phénylbutazone	1,3250	2,2955	0,9705	73,2	54,8 $\pm$ 3,4
	1,4104	2,1820	0,7716	54,7	
	1,4116	2,3672	0,9556	67,6	
	1,2874	2,0230	0,7356	57,1 $\blacktriangle$	
	1,5636	2,4908	0,9272	59,2	
	1,4720	2,1680	0,6960	47,2	
	1,3402	1,8642	0,5240	39	
	1,4735	2,1078	0,6343	43	
	1,4280	2,0975	0,6695	46,8	
	1,3546	2,1820	0,8274	61	

Tableau XXIX : Degré d'inflammation, exprimé par l'accroissement du poids de la patte, chez le Rat normal.

b - lot alcoolisé

	Poids des pattes		Différence		
	Gauche	Droite	en g.	en %	Moyenne
Non traité	1, 2808	2, 1560	0, 8752	68, 3	
	1, 0920	1, 9022	0, 8102	74, 1	
	1, 0690	1, 7934	0, 7234	67, 6	
	1, 3380	2, 1105	0, 7725	57, 7	
	1, 1916	2, 0218	0, 8302	69, 6	
	1, 1454	2, 0320	0, 8866	77, 4	
	1, 3786	2, 2568	0, 8782	63, 7	
	1, 1325	1, 8750	0, 7425	65, 5	67, 9 $\pm$ 2, 2
Traité à la Phénylbutazone	1, 2420	1, 6914	0, 4494	36, 1	
	1, 3542	2, 1466	0, 7924	58, 5	
	1, 2030	2, 0386	0, 8356	69, 4	
	1, 2876	2, 0648	0, 7772	60, 3	
	1, 3522	1, 9074	0, 5552	41	
	1, 2968	1, 9436	0, 6468	49, 8	
	1, 1588	1, 7520	0, 5932	51, 1	
	1, 0620	1, 6590	0, 5970	56, 2	52, 8 $\pm$ 3, 4

Tableau XXX : Degré d'inflammation, exprimé par l'accroissement du poids de la patte, chez le Rat alcoolisé à long terme.

Le degré d'inflammation, exprimé par l'accroissement moyen du poids de la patte, est :

. rats témoins :

non traités	73,8 %
traités à la phénylbutazone	54,8 %

ce qui donne une action antiinflammatoire de :

$$\frac{(73,8 - 54,8) 100}{73,8} = 25 \%$$

. rats alcoolisés à long terme :

non traités	67,9 %
traités à la phénylbutazone	52,8 %

ce qui donne une action antiinflammatoire de :

$$\frac{(67,9 - 52,8) 100}{67,9} = 22 \%$$

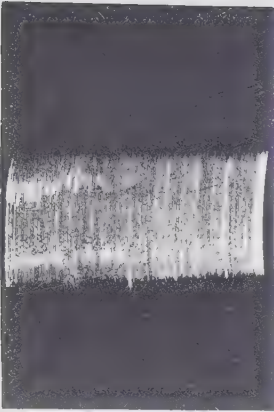
On n'observe donc pas de différence significative ni dans l'importance du processus inflammatoire, ni dans l'activité antiinflammatoire de la phénylbutazone chez les rats témoins et chez les rats alcoolisés pendant 10 mois.

IV - EXCITANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

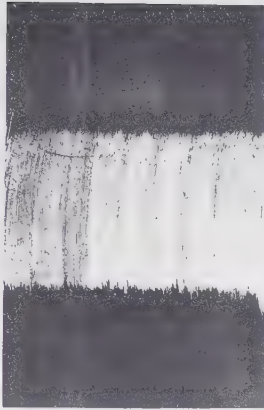
La recherche d'un effet tonique est la cause de la consommation d'un grand nombre de médicaments et principalement des amines de réveil. Or l'alcool a un effet absolument opposé provoquant, après une phase plus ou moins accentuée d'excitation, une dépression caractéristique. L'effet excitant sera-t-il comparable chez les animaux témoins et chez ceux alcoolisés de façon aiguë et déjà fortement déprimés ?

Nous avons étudié :

- . des excitants à prédominance bulbaire, agissant sur le centre respiratoire : Nicéthamide (Coramine) et Lobéline.
- . des excitants à prédominance cérébrale dont l'action s'exerce notamment sur le cortex : Ephédrine, Aminophylline et Amphétamine.



(1)



(2)



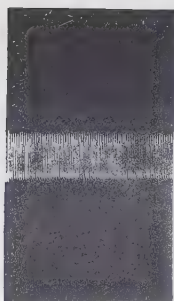
(3)

Figure XV : Augmentation du rythme respiratoire aussitôt après l'ingestion
d'alcool chez le Lapin :

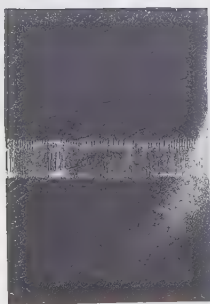
- (1) avant l'ingestion d'alcool
- (2) 10 minutes après l'ingestion d'alcool
- (3) 20 " "



avant



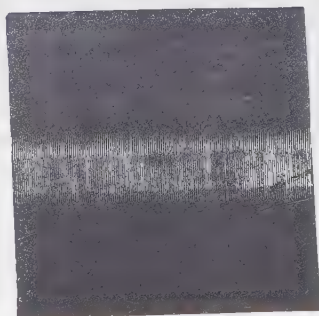
30 min. après



1 h.



2 h.



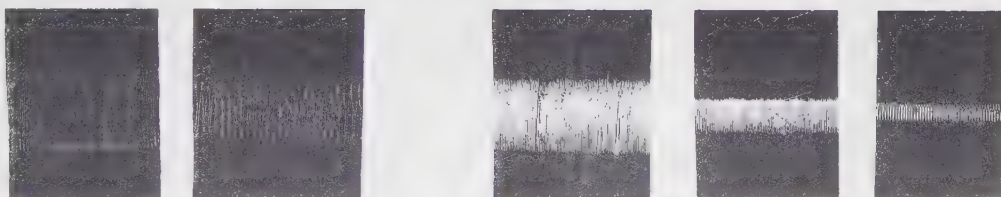
3 h.

Figure XVI : Effets de l'ingestion d'alcool à 40 ° sur la respiration du Lapin.

Lapin n° 1



Lapin n°2



(1)

(2)

(1')

(2')

(3')

Figure XVII : Effets de la morphine sur la respiration du Lapin avant et après
alcooolisation aiguë :

(1) avant traitement

(2) 30 min. après inj. S.C. de 50 mg de morphine

(1') avant traitement

(2') 45 min. après alcooolisation aiguë

(3') 30 min. après inj. S.C. de 50 mg de morphine (75 min. après
alcooolisation)

Mais en général l'action recherchée est soit une action analeptique, soit une excitation motrice ; nous avons donc étudié principalement ces deux actions .

a - Activité analeptique respiratoire de la Nicéthamide, de la Lobéline, de l'Ephédrine et de l'Aminophylline chez le Lapin après alcoolisation aiguë.

Nous avons enregistré les mouvements respiratoires de lapins mâles albinos dont la respiration avait été préalablement déprimée par injection sous-cutanée de chl. de morphine.

Nous avons utilisé un masque qui est adapté à la tête du lapin et qui est relié à un tambour de Marey dont le style inscrit le rythme et l'amplitude respiratoire sur un cylindre enfumé animé d'un mouvement uniforme.

Dans une première expérience nous avons étudié chez différents lapins l'action dépressive d'une dose de 50 mg de morphine injectée par voie sous-cutanée. Une semaine plus tard, dans une seconde expérience chez les mêmes animaux, nous avons étudié comparativement l'action dépressive de cette même dose de morphine, 30 à 40 minutes après ingestion de 1 ml/100 g d'alcool à 40°.

L'alcool lui-même provoque aussitôt l'ingestion (figXV) une augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires; puis une nette diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires, surtout marquée entre 1 et 2 heures après l'ingestion (fig. XVI). Au bout de 3 heures la respiration redevient normale.

L'effet dépresseur de la morphine sur le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires est plus accentué si le Lapin a ingéré préalablement de l'alcool (fig. XVII), ce qui confirme l'effet potentialisateur de l'alcool sur l'activité de la morphine, comme nous l'avons trouvé pour l'action analgésique chez la souris.

Nous avons limité notre étude à quatre médicaments analeptiques respiratoires que nous avons administré par voie intra-veineuse :

- Nicéthamide (Coramine) à la dose de	40 mg/kg
- Lobéline	" 1 mg/kg
- Ephédrine	" 4 mg/kg
- Aminophylline	" 30 mg/kg

Chez le Lapin alcoolisé nous avons retrouvé qualitativement l'action analeptique respiratoire de ces médicaments, mise en évidence par une augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires, lors de deux expériences, sans qu'il ait été possible de faire des mesures comparatives.

b - Etude du comportement et de la motilité après administration d'Amphétamine chez la Souris.

L'étude du comportement et de la motilité spontanée des souris a été effectuée par actographie.

L'appareil comportait trois boîtes oscillantes suspendues chacune à un bras de levier relié à un système enregistreur. Les mouvements des souris introduites dans les boîtes se traduisent par des oscillations plus ou moins amples et plus ou moins fréquentes qui sont inscrites sur un cylindre enregistreur enroulé.

Les souris ont été réparties en plusieurs lots :

- . souris témoins
- . souris alcoolisées par ingestion de 1 ml/100 g d'alcool à 40°
- . souris traitées par injection sous-cutanée de 20 mg/kg d'amphétamine.
- . souris alcoolisées puis recevant une même dose d'amphétamine 30 minutes après ingestion d'alcool.

Deux souris étaient placées dans chaque boîte ; la vitesse du cylindre était constante pendant toute l'expérience.

Les souris n'ayant ingéré que l'alcool ont présenté une nette phase dépressive pendant l'heure suivant l'ingestion.

Après administration d'amphétamine nous avons observé approximativement la même hypermotilité que les animaux aient ingéré ou non de l'alcool. Les souris sous l'action combinée de l'alcool et de l'amphétamine sont cependant plus calmes dans leur cage et semblent avoir un comportement normal, alors que les souris qui n'ont reçu que l'amphétamine semblent plus excitées, poussent des petits cris et marquent de l'agressivité.

V - NEUROLEPTIQUES ET TRANQUILLISANTS

Introduction

Les médicaments agissant sur le psychisme, excitants ou dépresseurs centraux, régulateurs des idées ou du comportement sont devenus si nombreux, la vogue aidant, qu'ils constituent une part très importante des médicaments consommés.

En Amérique du Nord on désigne sous le nom de goof-balls certaines boissons faiblement alcoolisées renfermant des produits variés et notamment des tranquillisants et sédatifs. La consommation excessive de ces boissons provoque chez certains sujets, surtout lorsqu'ils sont à jeun, les symptômes d'une légère intoxication.

Certains officiers de police américains ont remarqué que le mélange d'alcool et de médicaments tranquillisants semble modifier bien davantage la conduite automobile que l'alcool seul ; des automobilistes ont d'ailleurs affirmé que l'effet du whisky était fortement accentué par la prise de méprobamate. Pour compléter cette affirmation ZIRKLE et coll. (117-118) ont entrepris une étude sur le comportement de sujets prenant ou non les deux drogues ; ils en ont conclu que la prise d'un mélange chlorpromazine-alcool en faible quantité provoque une altération des facultés de coordination et d'appréciation nécessaires à la conduite automobile. FASEKAS et coll. (39) GREENHOUSE et PILOT (44) ayant constaté la potentialisation des effets de la chlorpromazine par l'alcool, GREENHOUSE prévint les praticiens des dangers de l'administration de tranquillisants à des sujets en état d'imprégnation alcoolique.

Par ailleurs, HOMERE nous parle dans l'Odyssée d'une drogue étrange, non encore identifiée, dont Hélène de Sparte avait le secret. Les propriétés de cette drogue, népenthès, seraient révéler et accrues au contact de l'alcool.

Ainsi que le raconte HOMERE (50), pendant le séjour de Télémaque chez Ménélas, alors que autour de la table, les héros revenus de la guerre de Troie, évoquaient le sort de ceux qui avaient été tués, et sentaient les pleurs monter à leurs yeux... "la fille de Zeus, Hélène, eut son dessein. Soudain elle jeta une drogue au cratère où l'on puisait à boire : cette drogue, calmant la douleur, la colère, dissolvait tous les maux ; une dose au cratère empêchait tout le jour quiconque en avait bu de verser une larme, quand bien même il aurait perdu ses père et mère, quand de ses propres yeux, il aurait devant lui vu tomber sous le bronze un frère, un fils aimé ! ... remède ingénieux, dont la fille de Zeus avait eu le cadeau de la femme de Thon, Polydamna d'Egypte : la glèbe en ce pays produit

avec le blé mille simples divers ; les uns sont des poisons, les autres, des remèdes ; pays de médecins, les plus savants du monde, tous du sang de Paeon".

Nous avons voulu vérifier que l'emploi simultané d'alcool et de médicaments tranquillisants avait un effet particulièrement nocif sur la coordination neuro-musculaire, et nous avons recherché les modifications éventuelles du comportement de la Souris, avant et après alcoolisation, par l'épreuve du fil de traction.

Nous avons limité notre étude à cinq produits :

- . des neuroleptiques : chlorpromazine (Largactil)
réserpine
butyrophénone (Halopéridol)
- . des tranquillisants : méprobamate (Procalmadiol)
carbamate de méthylpentynol (N Oblivon)

TEST DU FIL DE TRACTION

Ce test proposé par Mme COURVOISIER et repris par J.R. BOISSIER (18) consiste à suspendre des souris par les pattes antérieures à un fil métallique tendu horizontalement. Tout animal qui ne parvient pas à effectuer en un temps donné un rétablissement, qui amène au moins une patte postérieure à toucher le fil, est considéré comme soumis à une action sédative. L'appareil consiste simplement en un fil métallique tendu entre deux supports distants de 40 cm et à 30 cm de hauteur.

Les souris sont éprouvées avant l'essai pour vérifier le réflexe de rétablissement. On suspend l'animal par les pattes antérieures en maintenant le train arrière par la queue, au milieu du fil, et on lâche doucement; l'animal normal se rétablit en moins de 5 secondes.

- Protocole expérimental

Les animaux sont répartis en lot de dix :

- souris témoins
- souris alcoolisées

Les médicaments à essayer sont administrés par voie intrapéritonéale.

Une dose témoin de tranquillisant provoquant un effet sédatif donné, exprimé par le pourcentage des animaux tranquilisés; nous avons recherché quelle dose provoquait le même effet sédatif après ingestion d'alcool.

a - Effet propre de l'alcool

Après ingestion de 1 ml/100 g d'alcool à 40° nous avons observé les pourcentages d'animaux tranquilisés suivants :

- 15 min.	après l'ingestion	80 %
- 30 min.	"	80 %
- 1 h.	"	40 %
- 1 h. 30	"	30 %
- 2 h.	"	10 %

L'effet sédatif de l'alcool est maximal dans la demi-heure suivant l'ingestion et décroît ensuite assez rapidement.

b - Effet tranquilisant après alcoolisation aiguë (99)

Les médicaments sont administrés 30 minutes après l'alcoolisation.

Les résultats sont consignés dans les tableaux XXXI à XXXV.

	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
	30 min.	1 h.	1 h. 30
Chlorpromazine 5mg/kg	60 %	60 %	40 %
Alcool + Chlorpromazine			
5 mg/kg	90 %	90 %	80 %
2 mg/kg	90 %	70 %	60 %
1 mg/kg	80 %	80 %	50 %
0,75 mg/kg	70 %	60 %	40 %

Tableau XXXI : effet tranquilisant de la chlorpromazine chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 0,75 mg/kg de chlorpromazine 30 min. après l'ingestion d'alcool provoque donc sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 5 mg/kg de chlorpromazine. L'alcoolisation aiguë augmente de plus de six fois l'action de la chlorpromazine chez la Souris.

	Poucentage d'animaux tranquilisés		
	4 h.	4h. 30	5 h.
Résérpine			
5 mg/kg	90 %	90 %	60 %
4 mg/kg	40 %	30 %	20 %
Alcool + Résérpine			
5 mg/kg	90 %	90 %	90 %
4 mg/kg	80 %	50 %	40 %
3 mg/kg	60 %	50 %	50 %
2 mg/kg ^v	40 %	20 %	20 %

Tableau XXXII : effet tranquilisant de la résérpine chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 2 mg/kg de résérpine 30 mintes après ingestion d'alcool provoque sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 4 mg/kg de résérpine. L'alcoolisation aiguë augmente de deux fois l'action de la résérpine chez la Souris.

	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
	30 min.	1 h.	1 h, 30
Butyrophénone 5 mg/kg	60 %	20 %	0 %
Alcool + Butyrophénone			
5 mg/kg	90 %	80 %	70 %
2 mg/kg	90 %	80 %	50 %
1 mg/kg	90 %	60 %	30 %
0,75 mg/kg	80 %	40 %	20 %
0,50 mg/kg	50 %	10 %	0 %

Tableau XXXIII : Effet tranquilisant de la butyrophénone chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 0,50 mg/kg de butyrophénone 30 minutes après ingestion d'alcool provoque sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 5 mg/kg de butyrophénone. L'alcoolisation aiguë augmente donc de près de dix fois l'action de la butyrophénone chez la Souris.

	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
	30 min.	1 h.	1 h. 30
Méprobamate			
150 mg/kg	70 %	50 %	30 %
100 mg/kg	10 %	10 %	0 %
Alcool + Méprobamate			
150 mg/kg	100 %	100 %	100 %
100 mg/kg	100 %	100 %	90 %
75 mg/kg	100 %	100 %	90 %
50 mg/kg	90 %	70 %	40 %
40 mg/kg	80 %	80 %	60 %
30 mg/kg	70 %	30 %	20 %
20 mg/kg	60 %	30 %	20 %

Tableau XXXIV : Effet tranquilisant du méprobamate chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 30 mg/kg de méprobamate 30 minutes après ingestion d'alcool provoque sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 150 mg/kg de méprobamate. L'alcoolisation aiguë augmente donc de près de cinq fois l'action du méprobamate chez la Souris.

	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
	30 min.	1 h.	1 h. 30
Méthylpentynol 150 mg/kg	70 %	50 %	40 %
Alcool + Méthylpentynol 150 mg/kg	100 %	100 %	100 %
100 mg/kg	100 %	90 %	80 %
75 mg/kg	100 %	70 %	70 %
50 mg/kg	80 %	70 %	60 %
25 mg/kg	70 %	50 %	30 %

Tableau XXXV : effet tranquilisant du carbamate de N méthylpentynol, chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 25 mg/kg de carbamate de N méthylpentynol 30 minutes après ingestion d'alcool provoque sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 150 mg/kg de carbamate de N méthylpentynol. L'alcoolisation aiguë augmente donc de six fois l'action du carbamate de N méthylpentynol chez la Souris.

c - Effet tranquilisant après alcoolisation chronique

Bien que n'ayant pu provoquer chez la Souris par alcoolisation chronique un état pathologique caractérisé par une atteinte hépatique, nous avons tout de même recherché si un état d'imprégnation par administration quotidienne d'alcool à la dose de 0,50 ml/100 g pouvait modifier l'action des médicaments psycholeptiques.

En raison de la forte mortalité des souris pendant les deux mois d'alcoolisation, nous ne disposons pas d'un nombre suf-

fisant d'animaux pour étudier les cinq médicaments précités et nous avons dû limiter notre étude à deux d'entre eux seulement : la chlorpromazine et le méprobamate

Les expériences ont été réalisées à deux reprises : une première fois après un mois d'alcoolisation et une seconde fois après deux mois d'alcoolisation chronique.

Les animaux témoins et les animaux alcoolisés à long terme étant de poids différents, nous avons administré une dose unique de médicament par animal indépendante du poids.

Comme dans les autres expériences réalisées sur des animaux alcoolisés à long terme, l'ingestion d'alcool a été suspendue 24 heures avant l'administration de tout médicament.

Les résultats sont consignés dans les tableaux XXXVI et XXXVII :

	Dose/animal	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
		30 min.	1 h.	1 h.30
lot témoin	0, 10 mg	50 %	40 %	20 %
lot alcoolisé				
	1 mois			
	0, 10 mg	40 %	40 %	20 %
	0, 08 mg	40 %	30 %	10 %
2 mois	0, 10 mg	40 %	30 %	20 %
	0, 08 mg	30 %	30 %	10 %

Tableau XXXVI : Effet tranquilisant de la chlorpromazine chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées à long terme.

	Dose/animal	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
		30 min.	1 h.	1 h.30
Lot témoin	3 mg	80 %	40 %	30 %
Lot alcoolisé	1 mois	3 mg	80 %	60 %
		2,5 mg	50 %	20 %
	2 mois	3 mg	80 %	60 %
		2,5 mg	40 %	20 %
				50 %
				10 %

Tableau XXXVII : Effet tranquilisant du méprobamate chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées à long terme.

Les doses administrées de 0,10 mg de chlorpromazine et de 3 mg de méprobamate correspondent aux doses respectives de 5 mg/kg et de 150 mg/kg administrées dans les expériences précédentes après alcoolisation aiguë à une souris de 20 g.

L'alcoolisation chronique de deux mois, qui crée un état d'imprégnation alcoolique, semble n'apporter aucune modification de l'activité de ces deux médicaments psycholeptiques.

CONCLUSION

L'ingestion d'une dose massive d'alcool provoque donc une nette majoration des effets des psycholeptiques.

Si dans le cas de la réserpine il n'y a qu'une simple addition d'action, nous avons observé avec les autres psycholeptiques, tels que le méprobamate et la chlorpromazine, une potentialisation par l'alcool des effets déprimeurs, ce qui confirme les conclusions des travaux de FORNEY, HUGHES et HULPICU (40) chez le Chien et celles de KOPMAN et HUGHES (58) sur le comportement de rats dressés à une réponse correcte à la lumière.

Dans ses recherches chronaximétriques R. LECOQ (68, 69, 70, 71) avait par ailleurs conclu que certaines substances comme la chlorpromazine s'opposent aux effets nerveux de l'alcool et que d'autres telles que la procalmadiol ou la réserpine les augmentent.

CERTHOUX et RAMET (26) ont expliqué cette potentialisation par une augmentation de l'alcoolémie sous l'effet de certaines associations médicamenteuses ; cette hypothèse est niée catégoriquement par R. LE BRETON (62) et par J. DELAY (33). Nous l'avons vérifiée en administrant à des lapins du procalmadiol et de l'alcool à 40° et en suivant ensuite l'alcoolémie dans le temps :

- dans un premier essai les lapins ont reçu par voie intra-veineuse uniquement 100 mg/kg de procalmadiol, les alcoolémies étaient nulles ;
- dans un second essai quatre jours plus tard les mêmes lapins ont ingéré 0,5 ml/100 g d'alcool à 40° ;
- dans un troisième essai quatre jours plus tard encore les lapins ont ingéré 0,5 ml/100 g d'alcool à 40° et 30 minutes après ils ont reçu par voie intra-veineuse 100 mg/kg de procalmadiol.

L'expérience commencée sur quatre lapins n'a pu être terminée que sur deux, les deux autres étant morts au cours de l'expérience. Les alcoolémies, exprimées en g/l ont été respectivement chez chaque lapin :

Lapin (21)	alcool seul	alcool + procalmadiol
30 min. ap. ing. d'alcool	1,60	1,50
60 min. "	2,30	2,40
90 min. "	1,85	1,80
120 min. "	1,60	1,70

Lapin (23)	alcool seul	alcool + procalmadiol
30 min. ap. ing. d'alcool	1,60	1,70
60 min. "	2,10	2,30
90 min. "	1,90	1,90
120 min. "	1,40	1,50

Nos résultats confirment donc les avis de LE BRETON et de DELAY.

VI - LES AGENTS CONVULSIVANTS - L'EPILEPSIE EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Pendant longtemps à la suite de TROUSSEAU on proclamait que l'alcoolisme était une cause fondamentale de l'épilepsie, soit chez le sujet lui-même, soit dans sa descendance.

Actuellement, c'est une opinion inverse qui semble prévaloir : l'épilepsie ne serait pas plus fréquente chez les éthyliques que dans le reste de la population ; elle ne serait en rien la conséquence de l'intoxication, celle-ci n'intervenant que pour déclencher les crises, les rendant plus fréquentes. CASTAIGNE (25) a cependant signalé une proportion très importante d'alcooliques dans un groupe de malades, environ 40 %, la crise épileptique n'étant survenue sans lien apparent ni avec une ingestion plus massive d'alcool qu'à l'habitude ni avec le sevrage, et toujours en dehors du delirium tremens.

Nous avons recherché si, chez l'animal, l'alcool agissait sur les crises convulsives provoquées soit par excitation électrique soit par excitation chimique.

I - Electrochoc

L'excitation électrique est réalisée par stimulation bucco-occipitale chez le Lapin, et par stimulation frontale chez le Rat.

Le voltage appliqué aux électrodes est rendu variable par l'emploi d'un autotransformateur, et le temps de passage du courant est réglé par un chronorupteur.

Nous avons appliqué un courant de voltage variable pendant une durée fixe de 1/4 de seconde. L'excitation électrique est aussitôt suivie d'une crise caractéristique se déroulant en quatre phases : une phase tonique avec extension des membres et opisthotonos pendant environ 15 secondes, une phase clonique caractérisée par des mouvements de pédalage des quatre pattes pendant environ 30 secondes, une phase de stupeur avec mouvement des maxillaires pendant 15 secondes, et une phase de relâchement musculaire pendant une durée plus ou moins longue.

Nous avons déterminé par tâtonnements le voltage seuil d'excitation provoquant la crise chez la totalité des animaux, Lapin et Rat, avant et après alcoolisation aiguë, avant et après alcoolisation chronique.

a - Après alcoolisation aiguë

- Chez le Lapin

Voltage	Pourcentage d'animaux atteints de crise		
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation aiguë	
		1 h.	2 h.
40 v.	17 %	0 %	0 %
50 v.	83 %	0 %	0 %
60 v.	100 %	0 %	0 %
100 v.		17 %	33 %
110 v.		66 %	66 %
120 v.		100 %	100 %

Tableau XXXVIII : Electrochoc chez le Lapin avant et après alcoolisation aiguë.

- Chez le Rat

Voltage	Pourcentage d'animaux atteints de crise		
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation aiguë	
		1 h.	2 h.
25 v.	25 %	0 %	0 %
30 v.	33 %	0 %	0 %
35 v.	44 %	0 %	0 %
40 v.	88 %	11 %	22 %
50 v.	100 %	25 %	25 %
60 v.		50 %	50 %
80 v.		70 %	70 %
100 v.		88 %	88 %
110 v.		100 %	100 %

Tableau XXXIX : Electrochoc chez le Rat avant et après alcoolisation aiguë.

L'alcoolisation aiguë protège donc contre l'électrochoc ; il faut alors doubler le voltage du courant à appliquer pour provoquer la crise chez la totalité des animaux.

b - Après alcoolisation chronique

- Chez le Lapin

Voltage	Pourcentage d'animaux atteints de crise			
	lot témoin	lot alcoolisé à long terme		
		4 semaines	11 semaines	15 semaines
30 v.	0 %	0 %	14 %	20 %
35 v.	0 %	0 %	28 %	40 %
40 v.	17 %	30 %	71 %	80 %
50 v.	83 %	83 %	100 %	100 %
60 v.	100 %	100 %	100 %	100 %

Tableau XL : électrochoc chez des lapins normaux et alcoolisés à long terme.

- Chez le Rat

Voltage	Pourcentage d'animaux atteints de crise	
	Lot témoin	Lot alcoolisé pendant 7 mois et demi
25 v.	25 %	35 %
30 v.	33 %	58 %
35 v.	44 %	65 %
40 v.	88 %	100 %
50 v.	100%	100 %

Tableau XLI : Electrochoc chez des rats normaux et alcoolisés à long terme.

L'alcoolisation chronique sensibilise donc les animaux à l'électrochoc.

2 - Excitation chimique réalisée par injection de Pentétrazol

a - Chez le Lapin

Chez le Lapin normal une dose de 25 mg/kg de pentétrazol, injectée par voie intra-veineuse, provoque aussitôt une crise convulsive avec phase tonique et clonique et ensuite un relâchement musculaire avec stupeur d'une durée plus ou moins longue.

Chez le Lapin alcoolisé de façon aiguë, la même dose de pentétrazol ne provoque pas de crise convulsive.

Nous avons donc déterminé chez le Lapin, avant et après alcoolisation aiguë, la dose de pentétrazol à injecter pour provoquer la crise à la totalité des animaux. Les résultats sont réunis dans le tableau XLII :

Pentétrazol	Pourcentage d'animaux atteints de crise	
	Avant alcoolisation	Après alcoolisation aiguë
20 mg/kg	80 %	0 %
25 mg/kg	100 %	0 %
30 mg/kg	100 %	0 %
40 mg/kg		20 %
50 mg/kg		75 %
60 mg/kg		100 %

Tableau XLII : Crise convulsive après injection I. V. de pentétrazol chez le Lapin avant et après alcoolisation aiguë.

Après alcoolisation la crise convulsive est moins typique, la phase tonique est le plus souvent absente et la phase clonique est écourtée.

L'alcoolisation aiguë protège donc le Lapin contre la crise convulsive provoquée par injection intra-veineuse de pentétrazol.

b - Chez le Rat

Au Rat nous avons injecté par voie sous-cutanée une dose fixe de 70 mg/kg de pentétraazol. La crise se manifeste après un certain temps de latence ; l'animal se tenant sur le côté ou sur le dos, présente des mouvements cloniques puis on observe un relâchement musculaire avec stupeur d'une durée plus ou moins longue.

Nous avons utilisé 3 lots de 10 animaux :

- lot témoin
- lot alcoolisé pendant sept mois
- lot alcoolisé de façon aiguë 45 minutes avant l'injection de pentétraazol.

Aucune crise convulsive n'a été observée chez les animaux alcoolisés de façon aiguë, dans les deux autres lots elle a été observée après un certain temps de latence qui a été en moyenne :

- . lot témoin 20 min. 19 s. soit 1219 s.
- . lot alcoolisé à long terme 9 min. 18 s. soit 558 s.

Cette diminution du temps de latence pour la production de la crise traduit une plus grande sensibilité de l'animal alcoolisé à long terme.

Nous avons donc retrouvé les mêmes résultats que pour l'électrochoc, l'alcoolisation aiguë protège les animaux contre la crise convulsive provoquée par injection de pentétraazol, mais au contraire l'alcoolisation chronique les y sensibilise.

3 - Activité anti-épileptique du Phénobarbital chez le Rat

Nous avons étudié l'action protectrice du phénobarbital vis-à-vis de la crise convulsive provoquée par l'électrochoc chez le Rat.

a - Après alcoolisation aiguë

Nous avons utilisé 3 lots de 10 animaux auxquels nous avons administré par voie orale :

- phénobarbital 5 mg/kg
- alcool à 40° 1 ml/100 g

- alcool à 40° 1 ml/100 g et 30 minutes plus tard phénobarbital 5 mg/kg.

Les animaux sont soumis à l'électrochoc (80 volts, 1/4 de seconde) 1 h. et 2 h. après administration de phénobarbital (soit 1 h.30 et 2 h.30 après ingestion d'alcool). Ce voltage aussi élevé a été nécessaire pour observer une crise chez les animaux alcoolisés.

Les résultats, exprimés par le pourcentage des animaux présentant une crise complète avec phase tonique et phase clonique sont réunis dans le tableau XLIII:

	Pourcentage d'animaux atteints de crise	
	1 h.	2 h.
Alcool à 40°	60 %	90 %
Phénobarbital	100 %	100 %
Alcool à 40° + Phénobarbital	20 %	50 %

Tableau XLIII : Electrochoc chez des rats auxquels a été administré de l'alcool à 40° ou du phénobarbital ou les deux produits successivement.

Alors que les rats qui n'ont reçu que le phénobarbital n'ont pas été protégés, les autres l'ont été en partie : certains ont présenté une crise non typique, crise clonique ou mouvements désordonnés de pédalage.

L'alcoolisation aiguë augmente donc nettement l'activité anti-épileptique du phénobarbital.

b - Après alcoolisation chronique

Nous avons utilisé des lots de 10 animaux, témoins et alcoolisés à long terme pendant huit mois, à jeun depuis la veille de l'expérience, auxquels nous avons administré par voie orale différentes doses de barbiturique : 10, 20 et 30 mg/kg.

Les animaux ont été soumis à l'électrochoc (40 volts 1/4 seconde) 30, 60, 90 et 120 minutes après ingestion de barbiturique.

Les résultats, exprimés par le pourcentage d'animaux atteints de crise, sont réunis dans le tableau XLIV :

Phénobarbital		Pourcentage d'animaux atteints de crise			
		30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
10 mg/kg	lot témoin	0 %	0 %	0 %	40 %
	lot alcoolisé	20 %	40 %	60 %	80 %
20 mg/kg	lot témoin	0 %	0 %	0 %	0 %
	lot alcoolisé	0 %	60 %	60 %	40 %
30 mg/kg	lot témoin	0 %	0 %	0 %	0 %
	lot alcoolisé	0 %	0 %	0 %	0 %

Tableau XLIV : électrochoc chez des rats normaux et alcoolisés à long terme auxquels a été administré du phénobarbital.

Alors que les rats témoins sont tous protégés contre l'électrochoc par ingestion préalable de 10 ou 20 mg/kg de phénobarbital les rats alcoolisés à long terme présentent en partie une crise convulsive ; seule la dose de 30 mg/kg de phénobarbital leur confère une protection. Ceci traduit donc une plus grande sensibilité à l'électrochoc, due à l'alcoolisation chronique qui semble élever le seuil d'action du phénobarbital.

CONCLUSION

L'alcoolisation aiguë protège contre l'épilepsie expérimentale, phénomène dû à l'action neuro-sédative d'une dose massive d'alcool, et augmente l'action anticonvulsivante du phénobarbital.

Au contraire l'alcoolisation chronique sensibilise à l'épilepsie expérimentale, et diminue l'action anticonvulsivante du phénobarbital.

Chez les animaux alcoolisés à long terme, le voltage et la dose de pentétraazol provoquant une crise convulsive chez la totalité des animaux sont nettement diminués. R. TISSOT (112) considère que la **baisse** du seuil convulsivant est parallèle à la baisse du taux des amines cérébrales. Ce phénomène a été retrouvé par GURSEY et OLSON (45) qui ont mis en évidence une baisse du taux des amines cérébrales, sérotonine et noradrénaline, après administration quotidienne d'alcool au Lapin, et qui ont conclu à une déficience du métabolisme du tryptophane dans l'alcoolisme chronique. Rappelons que DURLACK et coll. (35) avaient aussi conclu à une légère baisse du taux de sérotonine sérique chez les sujets cirrhotiques.

oOo

CHAPITRE III

ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

SUR L'ANIMAL ALCOOLISE

A dose toxique, l'alcool n'altère pas sensiblement la circulation ni la respiration du cerveau, en revanche son rôle est important dans le métabolisme des amines cérébrales dont certaines sont des médiateurs du système nerveux autonome. L'administration d'alcool au Lapin provoque, nous venons de le rappeler, la libération de la noradrénaline cérébrale comme l'ont montré GURSEY et OLSON (45):

Par ailleurs, ROSENFELD (104) a noté une augmentation de l'action narcotique et de la toxicité aiguë de l'alcool par les amines primaires aromatiques. Bien que catabolisées rapidement à l'état normal, celles-ci peuvent avoir une action nocive après administration d'alcool. Selon ROSENFELD il pourrait y avoir compétition possible entre les aldéhydes provenant de l'action de la monoamine-oxydase et l'aldéhyde provenant de l'alcool.

Nous avons entrepris l'étude de la sensibilité de l'animal alcoolisé de façon aiguë et chronique vis à vis des principaux médicaments du système nerveux autonome :

- sympathomimétiques : adrénaline et noradrénaline
éphédrine
- sympatholytiques : ergotamine , yohimbine
- parasympathomimétique : acétylcholine
- parasympatholytique : atropine

Malheureusement, le Lapin, chez qui nous avons étudié les effets tensionnels de ces médicaments, a un système nerveux autonome instable. L'interprétation des réponses aux médiateurs du système nerveux autonome est ainsi rendue délicate, et difficile est la comparaison des résultats fournis par les différents lots d'animaux.

I - ADRENALINE ET NORADRENALINE

Action sur la tension carotidienne du Lapin.

Nous avons utilisé trois lots d'animaux :

- . Lapins témoins
- . Lapins alcoolisés de façon aiguë 45 minutes avant l'anesthésie.
- . Lapins alcoolisés pendant trois mois.

Anesthésie :

Les Lapins témoins ont été anesthésiés par une injection intra-veineuse de 1 g/kg d'uréthane en solution à 10 % dans le soluté physiologique, alors que les animaux alcoolisés l'ont été seulement avec 0,75 g/kg d'uréthane. Il ne nous a pas été possible de faire autrement : d'une part, la dose de 0,75 g/kg ne provoque pas un sommeil suffisamment long et profond chez le Lapin normal ; d'autre part la dose de 1 g/kg est trop forte et déjà toxique pour les lapins alcoolisés.

Préparation de la carotide et de la veine jugulaire externe :

Une fine canule est installée dans la veine jugulaire externe et servira à l'administration des médicaments. A la carotide on adapte une canule de Frank, préalablement héparinée afin d'éviter la formation de caillot dans la canule. La tension carotidienne est enregistrée à l'aide d'un manomètre de Ludwig sur un cylindre enregistreur.

L'activité relative de l'adrénaline et de la noradrénaline, administrés à la dose de $5 \mu\text{g/kg}$ est variable suivant les animaux : action de l'adrénaline inférieure ou supérieure à celle de la noradrénaline.

Ces réponses ont été observées aussi bien chez les animaux témoins que chez les animaux alcoolisés de façon aiguë ou chronique ; l'alcoolisation ne semble donc pas provoquer de modification d'action de ces deux médiateurs du système sympathique.

II - EPHEDRINE

Action sur la tension carotidienne du Lapin.

L' éphédrine a été administrée à la dose de 1 mg/kg. Nous n'avons observé aucune différence de l'action hypertensive dans les trois lots d'animaux. Le phénomène de tachyphylaxie a été aussi retrouvé chez les lapins alcoolisés.

III ERGOTAMINE ET YOHIMBINE

Action sur la tension carotidienne du Lapin .

Le tartrate d'ergotamine à la dose de 0,15 mg/kg et le chlorhydrate de yohimbine à la dose de 1 mg / kg ont provoqué les mêmes action sympatholytique et adrénolytique chez les trois lots d'animaux ; l'alcoolisation n'a provoqué aucune modification d'action de ces médicaments .

IV - ACETYLCHOLINE

a - Action sur la tension carotidienne chez le Lapin.

L'acétylcholine a été administrée à la dose de 5 μ g/kg

Les animaux alcoolisés de façon aiguë ont réagi comme les animaux témoins.

Les animaux alcoolisés à long terme ont présenté une hypotension remarquable, légèrement plus prononcée que chez les animaux témoins, mais surtout beaucoup plus durable. Ils sont beaucoup plus sensibles à l'action de l'acétylcholine, dont la dose de 5 μ g/kg peut être toxique et entraîner la mort, même si l'injection est faite lentement ; ce phénomène n'a pas été observé chez les animaux témoins. Deux de nos lapins alcoolisés à long terme, qui ne paraissent pas particulièrement hypotendus, sont ainsi morts à la suite de l'injection d'acétylcholine.

Cette plus grande sensibilité des animaux alcoolisés à long terme pourrait être due à une diminution du catabolisme de l'acétylcholine et à une diminution de l'activité cholinestérasique.

KINARD (54) a en effet démontré la réduction de l'activité de l'acétylcholinestérasique du cerveau et du foie chez des rats auxquels on administrait quotidiennement de l'alcool pendant 10 à 12 semaines.

Nous avons donc essayé de déterminer l'activité cholinestérasique du sérum chez le Lapin, mais la majeure partie des prélèvements ayant fourni un sérum hémolysé, nous avons effectué ce dosage chez le Cobaye.

Détermination de l'activité cholinestérasique chez le Cobaye

Nous avons utilisé pour nos déterminations une méthode alcalimétrique en titration discontinue, inspirée de celle de STEDMAN et WHITE (109) et employée par VINCENT, SEGONZAC et Melle DE PRAT (116).

On titre à l'aide d'une solution de soude l'acide acétique prenant naissance au cours de l'hydrolyse de l'acétylcholine en présence de sérum ou de plasma, en laissant la réaction enzymatique s'opérer à une température constante de 38° ; le rouge de crésol sert d'indicateur.

Le volume de soude 0,01 M utilisé en 20 minutes correspond à l'activité cholinestérasique, déduction faite du volume de soude utilisé pour un essai témoin dans les mêmes conditions avec une solution d'acétylcholine seule.

Le sang a été prélevé à la carotide et recueilli sur héparine. Le dosage a été effectué sur le plasma.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau XLV :

(voir page 87)

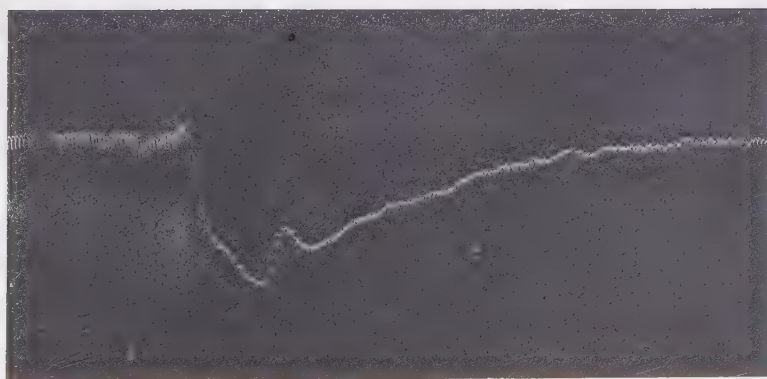
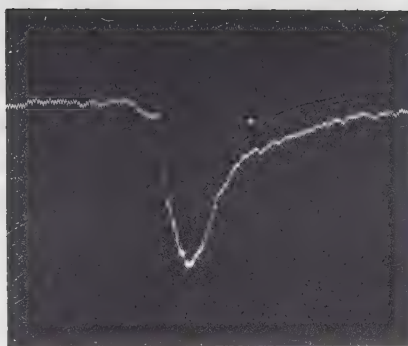


Figure XVIII : Action hypotensive de l'acétylcholine chez le Lapin après administration I.V. de 5 $\mu\text{g/kg}$:

en haut : Lapin normal

en bas : Lapin alcoolisé

Activité cholinestérasique	
Cobayes témoins	Cobayes alcoolisés à long terme
3,58	2,44
3,42	2,72
3,52	2,54
3,68	2,48
3,72	2,69
3,22	2,68
3,06	2,74
2,90	2,82
3,96	2,68
3,15	3,23
3,48	3,12
3,81	2,97
3,44	2,66
3,62	2,62
3,76	2,56
$3,49 \pm 0,07$	$2,73 \pm 0,06$

Tableau XLV : Activité cholinestérasique du-plasma chez le Cobaye normal ou alcoolisé pendant deux mois et demi.

La différence entre les moyennes des deux lots est significative puisque le nombre trouvé pour t (coefficient de Student) est supérieur à celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 %.

L'activité cholinestérasique est donc diminuée de 22 % chez le Cobaye après une alcoolisation de deux mois et demi.

Ces résultats confirment ceux obtenus par BRAUNER & Coll. (21) qui, au cours de leurs recherches enzymologiques dans les hépatites chroniques et les cirrhoses hépatiques, avaient observé une diminution du taux de cholinestérase sérique.

b - Action bronchoconstrictrice chez le Cobaye

L'acétylcholine, administrée en aérosol, peut produire un syndrome asthmatique et provoquer la mort du cobaye par asphyxie. Nous avons voulu constater si l'alcoolisation tant aiguë que chronique augmentait ou non la sensibilité du Cobaye au broncho-spasme acétylcholinique.

Les animaux sont soumis à un aérosol obtenu par nébulisation de la solution d'acétylcholine suivante :

- acétylcholine	2 g
- salicylate d'ésérine	0,002 g
- glycérine	10 ml
- eau distillée	q. s. 100 ml.

Le Cobaye réagit par la fermeture de la lumière bronchique qui crée l'épilepsie anoxique. On prend comme test le temps de résistance au spasme. Tout animal dont la résistance est supérieure à 4 minutes est reconnu comme insensible.

1 - après alcoolisation aiguë

Un lot de 15 cobayes a été éprouvé au préalable pour vérifier la sensibilité à l'aérosol d'acétylcholine ; le lendemain 10 d'entre eux ont ingéré 1 ml/100 g d'alcool à 40 ° une heure avant l'épreuve du bronchospasme et les 5 autres ont été gardés comme témoins.

Le temps moyen de résistance à l'aérosol d'acétylcholine a été :

- lot témoin :

1er essai 2 min. 16 sec.

2e essai 2 min. 28 sec.

soit une différence de 0 min. 12 s.

- lot alcoolisé :

1er essai avant alcoolisation 2 min. 52 sec.

2e essai après alcoolisation 4 min. 04 sec.

soit une différence de 1 min. 12 sec.

La différence observée dans la durée de résistance au bronchospasme est minime. Seuls trois animaux alcoolisés ont présenté une sensibilité moindre ; les temps de réaction

de ceux-ci sont passé respectivement de :

3 min. 20 s. à 5 min.

2 min. 55 s. à 7 min. 50 s.

3 min. 15 s. à 7 min. 50 s.

pour les autres animaux , témoins et alcoolisés, les temps ont été très peu différents.

Ce faible allongement du temps de résistance au bronchospasme est peut être dû à une diminution de la contractilité des muscles bronchiques sous l'effet de l'alcoolisation aiguë.

2 - après alcoolisation chronique

Un lot de 20 cobayes alcoolisés à long terme pendant trois mois a été éprouvé comparativement à un lot de 20 cobayes témoins d'un poids sensiblement voisin ; malgré leur poids relativement élevé , les animaux ont montré une même sensibilité au bronchospasme.

Le temps moyen de résistance à l'aérosol d'acétylcholine a été :

- lot témoin 1 min. 39 s.

- lot alcoolisé à long terme 2 min. 26 s.

Les temps sont très peu différents pour les deux lots d'animaux, mais nous avons observé 5 décès parmi les 20 cobayes alcoolisés à long terme, alors que les cobayes témoins se sont tous parfaitement remis du bronchospasme. Ce phénomène traduit chez les cobayes alcoolisés à long terme une sensibilité plus grande à l'acétylcholine qui est moins facilement détruite et donc plus toxique, ainsi que le prouve la diminution de l'activité cholinestérase.

V - ATROPINE

a - Action sur la tension carotidienne du Lapin

HECKEL (48) aurait été le premier à observer que les rongeurs et les marsupiaux pouvaient impunément se nourrir de belladone. Ce n'est que beaucoup plus tard que l'on a trouvé que cette tolérance était due à la présence dans le sérum de ces animaux d'une diastase hydrolysant l'atropine (75). Cependant tous les animaux ne possèdent pas à un même degré ce pouvoir enzymatique.

Nous avons déterminé chez le Lapin la durée de l'action parasympholytique de l'atropine administrée par voie intra-veineuse.

Les lapins préalablement éprouvés par 5 μ g/kg d'acétylcholine ont reçu 0,25 mg/kg d'atropine, l'effet hypotenseur de l'acétylcholine est supprimé. Nous avons ensuite administré 5 μ g/kg d'acétylcholine toutes les 5 minutes jusqu'à réapparition de l'hypotension.

Les Lapins témoins et ceux alcoolisés de façon aiguë ont hydrolysé l'atropine en 10 à 15 minutes, après 20 minutes l'action parasympholytique avait disparu. Chez les lapins alcoolisés pendant trois mois, nous l'avons observée pendant un temps plus long; la disparition de l'action parasympholytique de l'atropine est beaucoup moins rapide : 25 à 40 minutes.

Les enregistrements de la figure XIX montrent la prolongation de l'action de l'atropine chez le Lapin alcoolisé à long terme celle-ci est probablement due à une diminution du pouvoir enzymatique provoquée par l'alcoolisation chronique.

b - Action sur le duodénum isolé du Rat

Nous n'avons pas observé de différence de sensibilité entre le duodénum de Rat normal et celui de Rat alcoolisé pendant 8 mois.

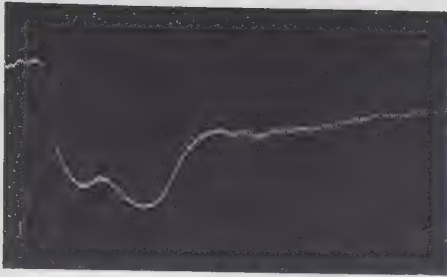
Dans un premier temps nous avons déterminé la dose seuil d'acétylcholine donnant un effet contracturant et dans un second temps la dose minimale d'atropine provoquant la disparition de cet effet contracturant.

Nous avons étudié de la même manière l'effet spasmolytique de la papavérine vis à vis de la contracture provoquée par le chlorure de baryum .

Les réponses aux agents contracturants, acétylcholine et chlorure de baryum, et à leurs antagonistes respectifs, atropine et papavérine, ont été sensiblement identiques dans les deux lots d'organes d'animaux alcoolisés à long terme ou non.

CONCLUSION

Cette étude de la réactivité de l'animal alcoolisé aux médiateurs du système nerveux autonome et à leurs antagonistes a permis de mettre en évidence, malgré les difficultés d'une comparaison avec l'animal témoin, une sensibilisation dans le seul domaine cholinergique



↑
Ac 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$



↑
At. 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$



↑
après 5 min.
Ac.



↑
10 min.
Ac.



↑
20 min.
Ac.



↑
30 min.
Ac.



↑
35 min.
Ac.

Figure XIX : Action parasympholytique de l'atropine chez le Lapin alcoolisé

En effet, après alcoolisation chronique le Lapin réagit à l'acétylcholine par une hypotension plus prononcée et semble hydrolyser l'atropine beaucoup plus lentement. Le dysfonctionnement hépatique de l'animal alcoolisé à long terme, qui se traduit par une diminution du pouvoir enzymatique, est vraisemblablement la cause de cette sensibilisation.

oOo

CHAPITRE IV

ACTION DE L'HISTAMINE ET DE SES ANTAGONISTES

SUR L'ANIMAL ALCOOLISE

INTRODUCTION

L'histamine est une substance remarquable par la multiplicité de ses effets, variables eux-mêmes avec l'espèce animale. Son origine, sa destinée dans l'organisme, son rôle dans l'anaphylaxie et dans l'allergie, le fait qu'elle puisse être libérée par l'intervention de certaines bactéries ou d'agents exogènes lui confèrent une place spéciale dans le domaine de la pathologie. Les agents antagonistes ou médicaments antihistaminiques dont l'activité est plus ou moins forte et spécifique sont très nombreux.

L'histamine a des modalités d'action variables suivant les animaux : chez le Cobaye la mort survient par asphyxie, chez le Lapin ce sont les phénomènes circulatoires et la défaillance cardiaque qui priment : le Rat et la Souris sont très peu sensibles. Tenant compte de cette sensibilité naturelle variable selon les espèces animales, nous avons expérimenté principalement sur le Cobaye, animal de choix pour l'étude de l'histamine et aussi pour l'alcoolisation ; nous avons opéré secondairement chez la Souris pour vérifier la toxicité.

Nous avons en outre étudié l'action protectrice de deux médicaments antihistaminiques, la Mépyramine et la Prométhazine, pour rechercher une éventuelle modification de leur action anti-histaminique chez le Cobaye après alcoolisation aiguë et chronique.

A - TECHNIQUES S'ADRESSANT A UN ANIMAL ENTIER

I - Hypothermie après administration sous-cutanée d'histamine

L'administration sous-cutanée de 0,1 mg de bichlorhydrate d'histamine, en solution dans 1 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium, provoque chez le Cobaye, dans la demi-heure qui suit, une chute notable de la température rectale.

a - après alcoolisation aiguë

L'ingestion d'alcool à 40° provoquant elle-même une nette hypothermie traduite par des grincements de dents et des tremblements, nous avons étudié préalablement cette hypothermie consécutive à l'alcoolisation aiguë. Les résultats sont réunis dans le tableau XLVI :

Cobaye :	Température rectale			
	avant alcoolisation	Après alcoolisation		
		15 min.	30 min.	60 min.
I	38° 4	37° 9	38° 5	38° 6
II	38° 7	37° 8	38° 3	38° 4
III	38° 2	37° 5	37° 6	38° 4
IV	38° 1	37° 8	37° 6	38° 1
V	38°	36° 8	37°	38°
VI	38° 4	38° 3	38° 5	38° 2
VII	39°	37° 4	38°	38° 5
VIII	39° 5	38° 2	38° 8	39° 2
IX	38° 7	38° 6	39°	39°
X	38° 5	37° 7	38° 2	38° 5
Moyenne	38° 6 ± 0° 1	37° 8 ± 0° 2	38° 1 ± 0° 2	38° 5 ± 0° 1

Tableau XLVI : Hypothermie chez le Cobaye après alcoolisation aiguë.

Après alcoolisation aiguë l'hypothermie moyenne est :

après 15 minutes 0° 8

après 30 minutes 0° 5

Au bout de une heure la température rectale est revenue à son état initial.

Nous avons étudié l'action hypothermisante de l'histamine chez deux lots de 5 animaux :

- lot témoin
- lot alcoolisé 30 minutes avant l'injection d'histamine

La température rectale a été prise avant et 30 minutes après l'injection d'histamine ; les résultats sont réunis dans le tableau XLVII :

Température rectale				
Animaux témoins		Animaux alcoolisés		
av. Hist.	ap. Hist.	av. alc.	ap. alc. av. Hist.	ap. Hist.
38° 7	37° 8	38°	37° 5	37° 3
38° 7	38° 4	38° 4	38° 5	38° 3
39° 3	38° 9	39°	38°	37° 8
38° 5	38° 3	39° 5	38° 8	38° 1
38° 2	37° 3	38° 7	39°	38° 5
38° 5 $\pm$ 0° 2	38° 1 $\pm$ 0° 3	38° 7 $\pm$ 0° 2	38° 3 $\pm$ 0° 3	38° $\pm$ 0° 2

Tableau XLVII : Hypothermie chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé après administration S.C. d'histamine.

L'hypothermie moyenne a été :

- lot témoin 0° 4
- lot alcoolisé 0° 3

elle n'est donc pas modifiée par l'alcoolisation aiguë.

b - après alcoolisation chronique

La température rectale a été prise 30 minutes après administration d'histamine ; les résultats sont réunis dans le tableau XLVIII ci-après :

Température rectale			
Animaux témoins		Animaux alcoolisés à long terme	
av. Hist.	ap. Hist.	av. Hist.	ap. Hist.
37° 7	37° 8	38° 1	37° 7
38° 7	38° 4	37° 9	37° 4
39° 3	38° 9	38° 8	38° 6
38° 5	38° 3	38° 6	38° 4
38° 2	37° 3	38° 9	38° 5
38° 5 $\pm$ 0° 2	38° 1 $\pm$ 0° 3	38° 6 $\pm$ 0° 2	38° 1 $\pm$ 0° 2

Tableau XLVIII : hypothermie chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé à long terme après administration S.C. d'histamine.

L'hypothermie moyenne a été :

- lot témoin	0° 4
lot alcoolisé à long terme	0° 5

elle n'est donc pas modifiée par l'alcoolisation chronique.

II - Bronchospasme histaminique chez le Cobaye

Le protocole expérimental suivi est analogue à celui décrit par B. HALPERN (46) qui a perfectionné la méthode d'ALEXANDER et BECKE (1).

Le cobaye est soumis à un aérosol d'histamine obtenu en nébulisant la solution d'histamine suivante :

histamine	0,2 g
glycérine	10 ml
eau	q. s. 100 ml

Le Cobaye réagit par la fermeture de la lumière bronchique qui crée l'épilepsie anoxique . On prend comme test le temps de résistance au spasme; tout animal dont la résistance est supérieure à 4 minutes est reconnu comme insensible.

a - après alcoolisation aiguë

Un lot de 30 cobayes a été éprouvé pour vérification de la sensibilité des animaux. Le lendemain 20 animaux ont été alcoolisés une heure avant d' être soumis à l'aérosol d'histamine et les 10 autres ont été gardés comme témoins.

Le temps moyen de résistance à l'aérosol d'histamine a été :

- lot témoin

1er essai 2 min. 43 s.

2e essai 2 min. 36 s.

soit une différence de 0 min. 07 s.

- lot alcoolisé

1er essai avant alcoolisation 2 min. 38 s.

2e essai après alcoolisation 3 animaux ont été protégés
pour les autres 3 min. 31 s..

soit une différence de 0 min. 53 s.

Nous retrouvons donc des résultats similaires à ceux obtenus avec l'acétylcholine, protection de quelques animaux et léger allongement du temps de résistance d'autres animaux, ceci est peut être dû à une diminution de la contractilité des muscles bronchiques sous l'effet de l'alcoolisation aiguë.

b - après alcoolisation chronique

Un lot de 20 cobayes alcoolisés pendant trois mois a été éprouvé parallèlement à un lot de 20 cobayes témoins d'un poids similaire. Malgré leur poids relativement élevé, les animaux ont montré une même sensibilité au bronchospasme.

Le temps moyen de résistance à l'aérosol d'histamine a été :

- lot témoin 1 min. 29 s.

lot alcoolisé à long terme 1 min. 39 s.

Nous n'avons donc relevé aucune différence dans la production du spasme, mais, alors que tous les animaux témoins se sont tous parfaitement remis du spasme, 11 des 20 animaux alcoolisés à long terme (soit 55 %) sont morts des suites du spasme, malgré tous les essais de respiration artificielle qui ont été pratiqués.

Pensant que cette hypersensibilité des animaux alcoolisés à long terme pouvait être due à une diminution du catabolisme de l'histamine, nous avons déterminé l'histaminase du sang des cobayes alcoolisés à long terme.

Détermination de l'histaminasémie chez le Cobaye :

Nous avons utilisé une méthode biologique qui apprécie sur l'iléon isolé de Cobaye la quantité d'histamine non détruite par le sang, en suivant les indications données par HUDOBRO (51) et par BURKARD (24) dans leurs thèses.

Le sang des cobayes a été prélevé à la carotide et recueilli sur héparine.

Nous avons mis en contact pendant une heure à 38° C :

- sang 1 ml
- solution d'histamine 10^{-6} 1 ml
- liquide de Tyrode 8 ml

L'activité histaminolytique est ensuite bloquée par chauffage au bain marie bouillant pendant 10 minutes, on filtre, rince le filtre et complète à 10 ml avec du liquide de Tyrode. L'histamine restant en excès est dosée sur l'iléon de Cobaye.

L'histaminasémie est exprimée en unité AHLMARK ou quantité d'enzyme qui détruit $1\mu\text{g}$ d'histamine par heure.

Nos résultats, correspondant à la moyenne de 12 déterminations dans chaque lot ont été :

- lot témoin 0,13 $\pm$ 0,02
- lot alcoolisé à long terme 0,12 $\pm$ 0,02

Il n'y a donc pas de différence dans l'histaminasémie des deux lots d'animaux, et la plus grande sensibilité des cobayes alcoolisés à long terme n'est pas due à une inhibition de la destruction enzymatique de l'histamine. Il s'agit probablement d'une diminution des réactions générales de défense de l'organisme.

c - Action protectrice de deux médicaments antihistaminiques, Mépyramine et Prométhazine

Ces deux médicaments antihistaminiques ont été étudiés chez des animaux alcoolisés de façon aiguë ou de façon chronique, comparativement à des animaux témoins de poids identique, répartis en lots de dix.

Les résultats sont exprimés par le pourcentage d'animaux protégés et par le temps moyen de résistance à l'aérosol d'histamine pour les animaux sensibles.

1 - Mépyramine

- après alcoolisation aiguë

La mépyramine a été administrée par voie sous-cutanée de $50 \mu\text{g/kg}$ à des animaux témoins et à des animaux alcoolisés 30 minutes auparavant.

Les résultats sont réunis dans le tableau XLIX :

Mépyramine $50 \mu\text{g/kg}$	lot témoin	lot alcoolisé
45 min. : - animaux protégés	80 %	70 %
90 min. : - animaux protégés	50 %	50 %
- temps de résistance des animaux sensibles	2 min. 34 s	2 min. 57 s.

Tableau XLIX : Bronchospasme histaminique après administration de Mépyramine chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé de façon aiguë.

L'alcoolisation aiguë ne modifie donc pas l'action antihistaminique de la mépyramine.

- après alcoolisation chronique :

La mépyramine a été administrée par voie sous-cutanée aux doses de $50 \mu\text{g/kg}$ et de $100 \mu\text{g/kg}$.

Les résultats sont réunis dans le tableau L :

	lot témoin	lot alcoolisé
Mépyramine 50 $\mu\text{g/kg}$		
90 min. - animaux protégés	0 %	0 %
- temps de résistance des animaux sensibles	2 min. 18 s.	4 min. 17 s.
150 min. "	1 min. 50 s.	4 min. 16 s.
Mépyramine 100 $\mu\text{g/kg}$		
60 min. - animaux protégés	100 %	100 %
120 min. - animaux protégés	100 %	50 %
- temps de résistance des animaux sensibles		6 min. 28 s.

Tableau L : Bronchospasme histaminique après administration de Mépyramine chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé à long terme.

L'alcoolisation chronique ne modifie donc pas l'action antihistaminique de la mépyramine.

2 - Prométhazine

après alcoolisation aiguë :

La prométhazine a été administrée par voie sous-cutanée à la dose de 100 $\mu\text{g/kg}$ à des animaux témoins et à des animaux alcoolisés 30 minutes auparavant.

Les résultats sont réunis dans le tableau LI :

Prométhazine 100 $\mu\text{g/kg}$	lot témoin	lot alcoolisé
45 min. - animaux protégés	0 %	30 %
- temps de résistance des animaux sensibles	1 min. 37 s.	2 min. 15 s.
90 min. - animaux protégés	0 %	60 %
- temps de résistance des animaux sensibles	1 min. 27 s.	1 min. 55 s.

Tableau LI : bronchospasme histaminique après administration de prométhazine chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé de façon aiguë.

L'alcoolisation aiguë augmente donc nettement l'activité antihistaminique de la prométhazine.

- après alcoolisation chronique :

La prométhazine a été administrée par voie sous-cutanée aux doses de 100 et 200 $\mu\text{g/kg}$.

Les résultats sont réunis dans le tableau LII :

	lot témoin	lot alcoolisés
Prométhazine 100 $\mu\text{g/kg}$		
1 h.30 - animaux protégés	0 %	0 %
- temps de résistance des animaux sensibles	2 min. 05 s.	6 min. 14 s.
3 h. "	2 min. 16 s.	4 min. 40 s.
Prométhazine 200 $\mu\text{g/kg}$		
1 h. - animaux protégés	100 %	100 %
2 h.30 - animaux protégés	0 %	80 %
- temps de résistance des animaux sensibles	4 min. 20 s.	7 min. 30 s.

Tableau LII : bronchospasme histaminique après administration de prométhazine chez le Cobaye normal et chez le Cobaye alcoolisé à long terme.

L'alcoolisation chronique augmente donc nettement l'activité antihistaminique de la prométhazine.

Ainsi l'alcoolisation aiguë ou chronique ne modifie pas l'activité antihistaminique de la mépyramine, mais augmente nettement celle de la prométhazine.

Ces deux médicaments ont une activité antihistaminique inégale et surtout le second possède une action neuro-dépressive caractéristique. Nous avons vérifié que l'alcoolisation aiguë augmente aussi l'activité sédatrice de la prométhazine, comme elle augmente celle des autres médicaments sédatifs, ainsi que nous l'avons décrit dans un chapitre précédent.

Nous avons soumis à l'épreuve du fil de traction; après administration de prométhazine, des souris témoins et des souris alcoolisées de façon aiguë, selon le protocole précédemment décrit. Les résultats sont consignés dans le tableau LIII :

	Pourcentage d'animaux tranquilisés		
	30 min.	1 h.	1 h. 30
Prométhazine 30 mg/kg	40 %	60 %	50 %
Alcool + Prométhazine			
30 mg/kg	90 %	100 %	100 %
15 mg/kg	70 %	80 %	80 %
10 mg/kg	40 %	50 %	50 %

Tableau LIII : Effet sédatif de la prométhazine chez des souris témoins et chez des souris alcoolisées.

L'administration de 10 mg/kg de prométhazine 30 min. après ingestion d'alcool provoque donc sensiblement le même effet sédatif que la seule administration de 30 mg/kg de prométhazine. L'alcoolisation aiguë augmente donc de trois fois l'action de la prométhazine chez la Souris. Il semble donc que la molécule phénothiazinique soit en cause dans toutes ses propriétés.

III - Toxicité de l'histamine chez la Souris.

La Souris, à l'inverse du Cobaye, est un animal naturellement résistant à l'histamine. Nous l'avons cependant utilisée pour vérifier que l'alcoolisation aiguë ne modifie pas la sensibilité à l'histamine, en recherchant une éventuelle modification de la toxicité. Les animaux ont reçu différentes doses d'histamine ; nous avons consigné le nombre d'animaux survivants dans le tableau LIV :

Histamine mg/kg	Souris témoins survie	Souris alcoolisées survie
2	8/10	8/10
3	2/10	0/10
5	0/10	0/10

Tableau LIV : Toxicité par voie S.C. chez la Souris.

L'alcoolisation aiguë ne modifie pas la toxicité de l'histamine chez la Souris.

B - TECHNIQUE S'ADRESSANT A UN ORGANE D'ANIMAL ALCOOLISE

Iléon isolé de Cobaye :

On connaît l'action contracturante de l'histamine sur les fibres lisses d'organes isolés ; or, celles du Cobaye sont particulièrement sensibles, en particulier l'iléon. Nous avons en outre la possibilité d'éprouver un nombre suffisant d'organes d'animaux alcoolisés à long terme , et ainsi il nous a été possible de comparer l'action contracturante de l'histamine sur l'iléon de cobayes normaux et de cobayes alcoolisés pendant trois mois.

Rappel de la technique :

Le Cobaye , à jeun depuis 24 heures, est assommé et saigné ; on prélève une anse de la portion terminale de l'iléon, que l'on place dans du liquide de Tyrode. On fait circuler lentement un courant de ce liquide dans la lumière intestinale pour éliminer les débris alimentaires. L'intestin est débarrassé des lambeaux de mésentère adhérents ; on n'emploie qu'un segment de 2 cm de longueur, que l'on installe dans un tube de 10 ml alimenté en Tyrode oxygéné, à la température de 33°C.

Mode opératoire et résultats expérimentaux :

Nous avons comparé les sensibilités seuil d'organes d'animaux sains et d'animaux alcoolisés à long terme, en respectant aussi rigoureusement que possible les dimensions longitudinales de l'iléon et en utilisant toujours le même appareillage et la même charge du style inscripteur.

Dans un premier temps nous avons déterminé la dose minimale active d'une solution de bichlorhydrate d'histamine à 1.10^{-7} , et secondairement nous avons étudié l'action contracturante de doses progressives.

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence appréciable de la sensibilité de l'iléon de l'animal alcoolisé à long terme. La dose minimale active est sensiblement la même, et les doses croissantes d'histamine provoquent des contractions comparables à celles de l'animal normal.

CONCLUSION

Le Cobaye alcoolisé de façon aiguë ou de façon chronique s'est toujours montré sensible à l'action de l'histamine.

L'alcoolisation chronique provoque une augmentation de la toxicité par voie trans-pulmonaire ; il ne semble pas que le dysfonctionnement hépatique soit responsable d'une destruction enzymatique moindre, puisque l'histaminasémie n'est pas modifiée.

L'activité antihistaminique de la mépyramine n'est pas modifiée par l'alcoolisation, alors que celle de la prométhazine est nettement augmentée.

CHAPITRE V

ACTION DES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE SUR L'ANIMAL ALCOOLISE

INTRODUCTION

Le mythe populaire qui rend le whisky "bon pour le coeur" (110) et un "remède contre l'infarctus" subit à l'heure actuelle de lourdes attaques. Cette position qui n'était appuyée sur aucune base scientifique est maintenant niée par de nombreux auteurs.

Etudiant les variations de la circulation coronarienne après un exercice standard sous l'influence comparée de l'alcool et de la trinitrine, RUSSEK, NAEGELE et REGAN (107) ont montré que le whisky, et plus généralement l'alcool est incapable d'éviter l'ischémie myocardique provoquée par l'effort et qu'il ne peut pas être considéré comme un dilatateur coronarien.

L'amélioration clinique qu'apporte souvent l'administration d'alcool au cours de la crise d'angine de poitrine serait expliquée par l'action sédatrice de l'alcool qui élève le seuil de perception de la douleur, et par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux périphériques qui provoque une sensation de bien-être. Il est à noter que nous avons retrouvé ces deux propriétés chez l'animal de laboratoire sous l'effet d'une dose massive d'alcool à 40 °.

Loin d'être bon pour le coeur l'alcool lui est plutôt néfaste et entraîne des altérations de tous les segments de l'appareil cardio-vasculaire.

L'ingestion d'une dose massive d'alcool est suivie chez de nombreux sujets d'une vasodilatation du visage et de tachycardie. MARBACK (79) a noté une augmentation de la fréquence cardiaque après ingestion d'alcool, 18 cycles/minute, au lieu de 11 cycles/minute après ingestion du même volume d'eau.

Ces symptômes de l'alcoolisme aigu sont vite réversibles, mais plus importantes sont les atteintes de l'alcoolisme chronique : atteinte

des capillaires et des veinules au niveau du revêtement cutané, atteintes cardiaques telles que la myocardite alcoolique aussi appelée "gros coeur des alcooliques". L'hypertension des alcooliques a été très discutée, mais en fait si beaucoup d'alcooliques ont une tension artérielle normale, certains praticiens ont constaté une tension supérieure à la normale chez la plupart des éthyliques hospitalisés pour désintoxication.

Ces observations nous ont incité à étudier l'activité et la toxicité de médicaments de l'appareil cardio-vasculaire, et à chercher si le terrain alcoolique pouvait apporter des modifications de leur action.

Nous avons expérimenté :

- un cardiotonique : la digitaline, par détermination de la dose minimale mortelle par infusion lente chez le Cobaye,
- un médicament phlébotonique réputé pour son action sur la perméabilité capillaire : l'intrait de Marron d'Inde.

I - DETERMINATION DE LA DOSE MINIMALE MORTELLE DE LA DIGITALINE CHEZ LE COBAYE

La dose minimale mortelle de la digitaline a été déterminée par infusion lente d'un soluté au 1/10.000 selon la technique de E. KNAFFL-LENZ (57).

- Rappel de la technique :

Le Cobaye, d'un poids minimal de 500 g est endormi par injection intra-péritonéale de 1 g/kg d'uréthane en solution tiédie à 10 %.

Une fine canule est introduite dans la veine jugulaire externe en direction cardiaque, elle est reliée par un embout et un cathéter à une pompe à perfusion lente en s'assurant que l'appareil est dépourvu de bulles d'air.

Le soluté de digitaline au 1/10.000, obtenu par dilution au 1/10 dans le soluté physiologique du soluté officinal de digitaline au 1/1.000 préparé exactement selon les indications du Codex, est infusé à la vitesse de 1 ml/ minute. Les mouvements du coeur sont suivis par palpation au début de l'infusion puis en plantant une épingle dans la région précordiale lorsque l'on décele des premiers signes de défaillance, et on note le temps de l'arrêt des battements cardiaques ou mieux le premier arrêt d'au moins 10 secondes.

- Mode opératoire et résultats expérimentaux

Nous n'avions à notre disposition qu'un lot de sept cobayes alcoolisés à long terme pendant trois mois dont le poids était compris entre 500 et 700 g. Nous avons donc opéré sur des lots de sept animaux et déterminé la dose minimale mortelle pour chacun des animaux.

Les résultats trouvés dans chaque lot sont rassemblés dans les tableaux LV, LVI et LVII et exprimés par la moyenne arithmétique en mg/kg.

a - Lot témoin

	Poids g	Volume de soluté	
		ml/ animal	ml/kg
Cobaye I	770	20	26
II	650	15	23
III	630	14	22
IV	730	15	20, 5
V	680	22	32, 3
VI	590	18, 5	31, 3
VII	620	16	25, 7

Tableau LV : Dose minimale mortelle de soluté de digitaline au 1/10.000 par infusion lente chez le Cobaye normal.

Les animaux sont tués par infusion d'un volume moyen de $25,8 \pm 1,8$ ml/kg de soluté de digitaline au 1/10.000 ; la dose minimale mortelle de digitaline est donc de $2,58 \pm 0,18$ mg/kg.

b - Lot alcoolisé de façon aiguë

Les cobayes ont ingéré de l'alcool à 40° à la dose de 1 ml/100 g trente minutes avant d'être anesthésiés ; l'infusion du soluté de digitaline a débuté environ 1 heure après l'ingestion d'alcool, c'est-à-dire au moment de l'alcoolémie maximale.

	Poids g	Volume de soluté	
		ml/animal	ml/kg
Cobaye I	500	16	32
II	480	11	22, 9
III	500	9, 5	19
IV	520	9	17, 2
V	520	18	34, 4
VI	610	13, 5	22, 1
VII	520	14	26, 9

Tableau LVI : Dose minimale mortelle de soluté de digitaline au 1/10.000 par infusion lente chez le Cobaye alcoolisé de façon aiguë.

Les cobayes alcoolisés de façon aiguë 1 heure avant le début de l'infusion sont tués par un volume moyen de $24,9 \pm 2,4$ ml/kg de soluté de digitaline au 1/10.000 ; la dose minimale mortelle de digitaline est donc de $2,49 \pm 0,24$ mg/kg.

Il n'y a pas de différence significative entre les toxicités fournies par les deux lots d'animaux, et, étant donné le chevauchement des erreurs sur les moyennes, l'alcoolisation aiguë ne semble pas modifier la toxicité de la digitaline.

c - Lot alcoolisé à long terme

Les cobayes alcoolisés chroniquement depuis trois mois n'avaient pas ingéré d'alcool dans les 24 heures précédant l'essai et ont été traités comme les animaux témoins.

Les résultats sont réunis dans le tableau LVII : voir page 111.

Les cobayes alcoolisés pendant trois mois sont tués par un volume moyen de $20,6 \pm 0,5$ ml/kg de soluté de digitaline au 1/10.000 ; la dose minimale mortelle de digitaline est donc de $2,06 \pm 0,05$ mg/kg.

	Poids g	Volume de soluté	
		ml/animal	ml/kg
Cobaye I	650	11	17
II	570	12, 5	22
III	590	12	20
IV	630	13	20, 6
V	650	14	21, 5
VI	610	13	21, 3
VII	500	11	22

Tableau LVII : Dose minimale mortelle de soluté de digitaline au 1/10.000 par infusion lente chez le Cobaye alcoolisé à long terme.

.. Après alcoolisation chronique on observe une augmentation de la toxicité de la digitaline ; la différence est significative puisque le nombre trouvé pour t (coefficient de Student) est supérieur à celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 %. La dose minimale mortelle de digitaline est ainsi diminuée de 20 %.

Il y aurait donc lieu d'attirer l'attention des cliniciens sur cette sensibilité particulière de l'alcoolique à la digitaline.

2 - ACTION DE L'INTRAIT DE MARRON D'INDE SUR LA PERMEABILITE CAPILLAIRE CHEZ LE LAPIN

Lors de l'expérimentation des anesthésiques locaux, nous avons étudié la perméabilité capillaire et l'action phénotonique de l'intrait de Marron d'Inde selon la méthode de PARIS et VAIREL

Après relevé le temps préliminaire de diffusion du Bleu Trypan, nous avons injecté par voie intra-veineuse à chaque lapin 1 ml/kg d'une solution à 1 % d'intrait de Marron d'Inde pulvérisé dans du soluté physiologique. Nous avons ensuite relevé 15 et 30 minutes après l'injection le temps de diffusion du colorant et évalué le retard dû à l'action de l'intrait de Marron d'Inde. Les temps d'apparition de la coloration bleue au niveau de la zone irritée sont exprimés en secondes.

Ainsi que nous l'avons décrit précédemment 18 lapins mâles albinos ont été sélectionnés : 7 ont été éprouvés de nouveau après alcoolisation aiguë un mois après le premier essai et les 11 autres ont été alcoolisés à long terme mais seulement 6 ont pu être éprouvés à cause de la mortalité pendant l'alcoolisation.

a - Avant et après alcoolisation aiguë

Le second essai a débuté 1 heure après ingestion de 1 ml/100g d'alcool à 40° et a donc été effectué au moment de l'alcoolémie maximale.

Les résultats sont réunis dans le tableau LVIII : (cf. p. 113)

L'activité de l'intrait de Marron d'Inde, exprimée par le pourcentage de retard de diffusion du colorant, est :

- avant alcoolisation :

15 min. ap. inj. I. V.	146 s. soit 43 %
30 min. "	268 s. soit 79 %

- après alcoolisation

15 min. ap. inj. I. V.	78 s. soit 38 %
30 min "	179 s. soit 86 %

L'alcoolisation aiguë provoque donc une augmentation de la perméabilité capillaire, mais aucune modification de l'activité de l'intrait de Marron d'Inde.

b - Avant et après alcoolisation chronique

Le second essai, effectué sur les animaux alcoolisés pendant onze semaines, a été pratiqué 24 heures après la dernière ingestion d'alcool.

Les résultats sont réunis dans le tableau LIX : voir page 114.

L'activité de l'intrait de Marron d'Inde, exprimée par le pourcentage de retard de diffusion du colorant, est :

- avant alcoolisation :

15 min. ap. inj. I. V.	186 s. soit 59 %
30 min. "	399 s. soit 126 %

- après alcoolisation :

15 min. ap. inj. I. V.	92 s. soit 38 %
30 min. "	191 s. soit 79 %

	Délai d'apparition de la coloration cutanée		
	avant Marron d'Inde	Après Marron d'Inde	
		15 min.	30 min.
Lapin I avant alc. après "	405 240	685 315	780 480
Lapin II avant alc. après alc.	320 200	390 285	490 360
Lapin III avant alc. après "	230 240	330 315	480 480
Lapin IV avant alc. après "	450 250	615 285	720 330
Lapin V avant alc. après "	290 180	420 240	480 300
Lapin VI avant alc. après "	385 230	480 300	750 420
Lapin VII avant alc. après "	300 210	485 255	500 330
Moyenne avant alc. après "	340 + 30 207 + 33	486 + 48 285 + 11	608 + 35 386 + 27

Tableau LVIII : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après alcoolisation aiguë.

	Délai d'apparition de la coloration cutanée		
	avant Marron d'Inde	Après Marron d'Inde	
		15 min.	30 min.
Lapin I avant alc. après "	310 280	420 360	810 570
Lapin II avant alc. après "	400 280	540 360	930 480
Lapin III avant alc. après "	375 240	630 315	660 390
Lapin IV avant alc. après "	345 210	570 330	720 390
Lapin V avant alc. après "	220 200	345 300	450 330
Lapin VI avant alc. après "	260 240	420	510 mort en cours d'essai
Moyenne avant alc. après "	315 + 35 241 + 16	501 + 51 333 + 12	714 + 80 432 + 42

Tableau LIX : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après alcoolisation chronique.

Ainsi après alcoolisation chronique on observe à la fois une augmentation de la perméabilité capillaire et une nette diminution de l'activité de l'intrait de Marron d'Inde.

Ces deux phénomènes peuvent s'expliquer d'une part par la vasodilatation propre à l'ingestion d'alcool et d'autre part par une hyperpulsatilité périphérique, résultat de l'alcoolisation chronique. D'après G. HERAUD (49) il y aurait en effet identité entre la cardiopathie nutritionnelle de l'alcoolisme et le coeur béribérique, se traduisant par un accroissement de la pression veineuse et augmentation de la perméabilité capillaire. Ceci serait dû à l'action de métabolites acides et notamment à l'accumulation d'acide pyruvique, témoin d'une carence en vitamine B₁, souvent retrouvée dans l'alcoolisme chronique, qui crée, ainsi que l'a remarqué PESTEL (95), un syndrome musculaire aigu parallèlement à l'atteinte hépatique.

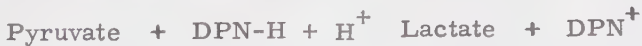
Les recherches expérimentales de MOURIQUAND (84-85) sur le Cyprin, le Pigeon et le Rat ont montré le rôle curatif des vitamines du groupe B sur les syndromes de l'éthylisme. R. LECOQ (64-65-66-67) a mis en évidence le rôle important des dérivés pyruviques dans l'intoxication alcoolique. Nous avons donc recherché si nos lapins alcoolisés à long terme présentaient une hyperpyruvicémie et si un traitement à la vitamine B₁ diminuerait l'augmentation de la perméabilité capillaire et augmenterait l'activité de l'intrait de Marron d'Inde chez ces mêmes lapins.

Détermination de pyruvicémie chez le Lapin

La pyruvicémie a été déterminée chez des lapins témoins et chez des lapins alcoolisés à long terme pendant trois mois, avant et après un traitement quotidien de 50 mg de chlorhydrate de thiamine par voie intra-veineuse pendant une semaine.

La technique utilisée a été la méthode enzymatique de BUCHER qui avait pour nous le gros avantage de ne mettre en oeuvre qu'un assez faible volume de sang.

La détermination enzymatique de la pyruvicémie repose sur la réaction de transfert d'hydrogène :



catalysée par la déshydrogénase lactique, l'équilibre étant presque entièrement déplacé dans le sens de la formation de lactate. Le DPN-H, consommé de façon stoechiométrique, est mesuré photométriquement.

Le sang était prélevé par ponction de la veine marginale de l'oreille, déféqué immédiatement, et le dosage était effectué le jour même.

Les résultats sont réunis dans le tableau LX :

	Pyruvicémie en mg/l	
	Avant vit. B ₁	Après vit. B ₁
Lot témoin	8,5	8
	6	5
	9	8
	9	7
Moyenne	8 $\pm$ 0,3	7 $\pm$ 0,3
Lot alcoolisé	8,5	6,5
	12	9,5
	12,5	9
	8	7
Moyenne	10,2 $\pm$ 1,2	8 $\pm$ 0,3

Tableau LX : Pyruvicémie chez le Lapin normal et chez le Lapin alcoolisé pendant trois mois avant et après administration de vitamine B₁.

Etant donné la faible différence entre ces résultats nous avons recherché si ces chiffres étaient significatifs en calculant le coefficient de Student. Notre t calculé est plus faible que celui qui correspond à un coefficient de sécurité de 95 %, les différences entre les moyennes 8 et 10,2 mg/l ne sont pas significatives, et il ne nous est pas possible d'affirmer que les lapins alcoolisés à long terme présentent une hyperpyruvicémie qui régresserait par traitement à la vitamine B₁.

Détermination de la perméabilité capillaire après traitement à la vitamine B₁.

Chez ces mêmes lapins nous avons étudié la perméabilité capillaire avant et après administration de vitamine B₁. Le dernier essai a été effectué 5 heures après la dernière injection de chl. de thiamine.

Les résultats sont réunis dans les tableaux LXI et LXII :

a - Lot témoin (voir ci-après)

temps de diffusion
du bleu trypan en min.

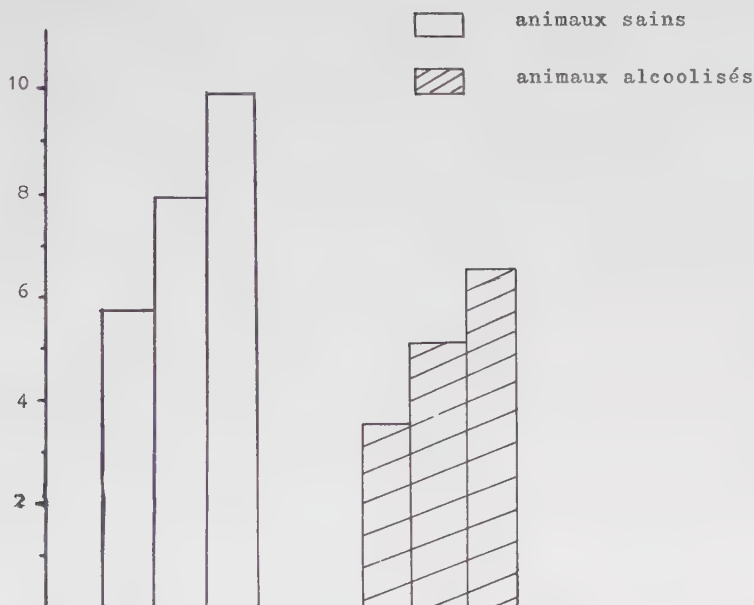


Figure XX' : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après (15 et 30 min.)
inj. I.V. d'intrait de Marron d'Inde . Temps de diffusion du bleu trypan avant
et après alcoolisation aiguë.

Temps de diffusion
du bleu trypan en min.

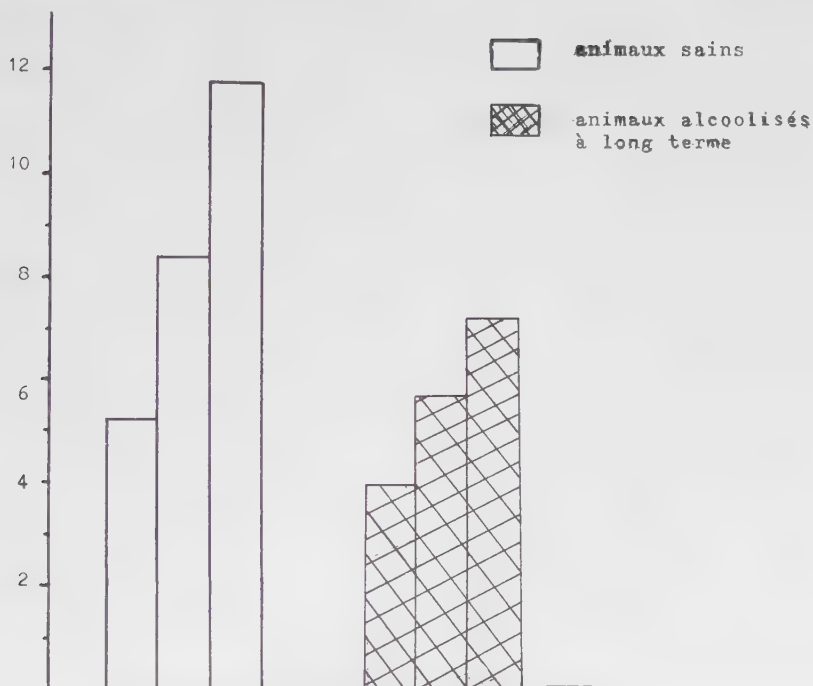


Figure XXI : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après (15 et 30 min.)
inj. I.V. d'intrait de Marron d'Inde . Temps moyen de diffusion de bleu trypan
avant et après alcoolisation chronique .

		Délai d'apparition de la coloration cutanée			
		Avant Marron d'Inde	Après Marron d'Inde		
			15 min.	30 min.	
Lapin I	avant Vit. B ₁ après "	405 390	685 615	780 855	
Lapin II	avant Vit. B ₁ après "	450 480	615 675	720 780	
Lapin III	avant Vit. B ₁ après "	300 240	485 525	555 570	
Lapin IV	avant Vit. B ₁ après "	290 240	420 390	480 450	
Moyenne	avant Vit. B ₁ après "	361 ± 40 340 ± 54	551 ± 61 551 ± 62	634 ± 43 664 ± 92	

Tableau LXI : Perméabilité capillaire chez le Lapin normal avant et après traitement à la Vit. B₁

L'activité de l'intrait de Marron d'Inde, exprimée par le pourcentage de retard de diffusion du colorant est :

- avant traitement à la vit. B₁

15 min. ap. inj. I. V.	190 s. soit 52 %
30 min. "	273 s. soit 75 %
- après traitement à la vit. B₁

15 min. ap. inj. I. V.	211 s. soit 62 %
30 min. "	324 s. soit 95 %

b - Lot alcoolisé (voir tableau page 119)

La vitamine B₁, administrée pendant six jours consécutifs après l'alcoolisation chronique, a diminué l'augmentation de la perméabilité capillaire. En effet, le retard de diffusion du colorant a été :

avant Marron d'Inde	38 s. soit 16 %
15 min. ap. Marron d'Inde	105 s. soit 32 %
30 min. "	147 s. soit 37 %

L'activité de l'intrait de Marron d'Inde, exprimée par le retard de diffusion du colorant est :

- avant alcoolisation

15 min. ap. inj. I. V.	161 s. soit 44 %
30 min. "	330 s. soit 92 %
- après alcoolisation chronique :

15 min. après inj. I. V.	94 s. soit 26 %
30 min. "	165 s. soit 71 %
- après traitement à la vit. B₁

15 min. ap. inj. IV	161 s. soit 59 %
30 min. "	274 s. soit 101 %

Chez le lot témoin, le traitement à la vitamine B₁ n'a eu aucune influence sur la perméabilité capillaire, mais a augmenté l'action vasotonique de l'intrait de Marron d'Inde.

Chez le lot alcoolisé à long terme, le traitement à la vitamine B₁ a eu deux effets : d'une part, il a réduit l'augmentation de la perméabilité capillaire, provoquée par l'alcoolisation, et d'autre part, il a nettement augmenté l'action phlébotonique de l'intrait de Marron d'Inde, que nous avons trouvée supérieure à ce qu'elle était avant l'alcoolisation.

	Délai d'apparition de la coloration cutanée		
	Avant Marron d'Inde	Après Marron d'Inde	
		15 min.	30 min.
Lapin I avant alc. après " après Vit. B ₁	400 280 270	540 360 480	980 480 630
Lapin II avant alc. après " après Vit. B ₁	345 210 300	570 330 495	720 390 630
Lapin III avant alc. après " après vit. B ₁	375 240 240	630 315 360	660 390 420
Lapin IV avant alc. après " après vit. B ₁	220 200 270	345 300 390	450 330 495
Moyenne avant alc. après " après vit. B ₁	360+42 232 ± 20 270 ± 13	521 ± 62 326 ± 15 431 ± 34	690 ± 59 397 ± 33 544 ± 51

Tableau LXII : Perméabilité capillaire chez le Lapin alcoolisé à long terme avant et après traitement à la vitamine B₁.

CONCLUSION

Si la toxicité de la digitaline et l'activité sur la perméabilité des capillaires de l'intrait de Marron d'Inde ne sont pas modifiée à la suite de l'alcoolisation aiguë, il n'en est pas de même au cours de l'alcoolisation chronique . En effet, la dose minimale mortelle de la digitaline est plus faible chez les cobayes alcoolisés pendant trois mois, et l'activité phlébotonique de l'intrait de Marron d'Inde est nettement diminuée chez les lapins alcoolisés pendant le même temps.

oOo

CONCLUSIONS GENERALES

A la suite des observations cliniques et des travaux expérimentaux qui ont mis en évidence une modification de l'action des médicaments par l'état pathologique (pathopharmacodynamie) nous nous sommes proposé d'étudier ce problème chez l'animal traité par l'alcool, ce travail présentant pour nous un double intérêt scientifique et social.

Bien que nous n'ayons pu, très souvent pour des raisons matérielles, faire une étude expérimentale exhaustive, nos recherches montrent que dans de nombreux cas la sensibilité de l'animal aux médicaments est modifiée sous l'influence de l'intoxication aiguë par ingestion d'une dose massive d'alcool à 40°, ou de l'alcoolisation chronique par ingestions répétées d'un même dose d'alcool à 40°.

Comme on vient de le voir nous avons décrit simultanément les résultats obtenus après alcoolisation aiguë et après alcoolisation chronique des animaux, puisque les méthodes pharmacodynamiques mises en oeuvre pour chaque médicament sont les mêmes. Mais au terme de ce travail il nous apparaît que l'intoxication alcoolique aiguë et l'alcoolisation chronique constituent en fait deux états pathologiques absolument distincts aux conséquences différentes.

L'alcoolisation aiguë qui entraîne elle-même une narcose et une dépression du système nerveux central potentialise l'action des sédatifs de ce même système.

L'alcoolisation chronique a de nombreux retentissements pathologiques : atteintes nerveuses, digestives et particulièrement hépatiques, cardiovasculaires et endocriniennes ; les résultats sont de ce fait moins prévisibles et assez divers :

Nous allons donc distinguer l'alcoolisation aiguë et l'alcoolisation chronique, et rappeler les résultats obtenus pour les différents groupes de médicaments chez les espèces animales suivantes : Souris, Rat, Cobaye et Lapin.

A - INFLUENCE DE L'ALCOOLISATION AIGUE SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

L'alcoolisation aiguë des animaux est réalisée par ingestion de 1 ml/100 g d'alcool à 40°. L'alcoolémie est supérieure ou égale à 2 g/l entre 30 et 60 minutes après, c'est donc ce moment que nous avons choisi pour étudier l'activité des médicaments.

I - MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

I - Anesthésiques généraux et hypnotiques

L'alcoolisation aiguë provoque une augmentation de l'activité hypnotique et de la toxicité de divers anesthésiques généraux et hypnotiques (éther, uréthane, pentobarbital et penthiobarbital).

II - Anesthésiques locaux

L'alcoolisation aiguë augmente de près de 4 fois l'activité du chl. de cocaïne sur la cornée du Lapin. Elle ne provoque pas le phénomène de rappel de l'anesthésie cornéenne, même si l'alcool est administré par voie intra-veineuse.

Elle augmente de 2 fois l'anesthésie locale d'infiltration sur la peau du dos du Cobaye.

Ceci résulte d'une part de l'action propre de l'alcool qui diminue la sensation douloureuse et d'autre part de l'influence de l'alcool sur la circulation périphérique, la perméabilité capillaire étant augmentée de 39 % et le temps de saignement de 73 %. Il y aurait ainsi afflux de l'alcool à la périphérie où s'exercerait son activité analgésique s'ajoutant à l'action de l'anesthésique local ; la perméabilité accrue de la cellule nerveuse peut aussi être invoquée.

III - Analgésiques

L'alcool à 40° exerce une activité analgésique propre et provoque une augmentation de l'activité des analgésiques (chl. de morphine, chl. de péthidine et pyrrolamidol) chez la Souris.

IV - Excitants du système nerveux central

a - Analeptiques respiratoires (nicéthamide, éphédrine, lobéline, aminophylline)

Chez le Lapin alcoolisé nous n'avons observé aucune modification de l'action analeptique respiratoire de ces médicaments

temps de diffusion
du bleu trypan en min.

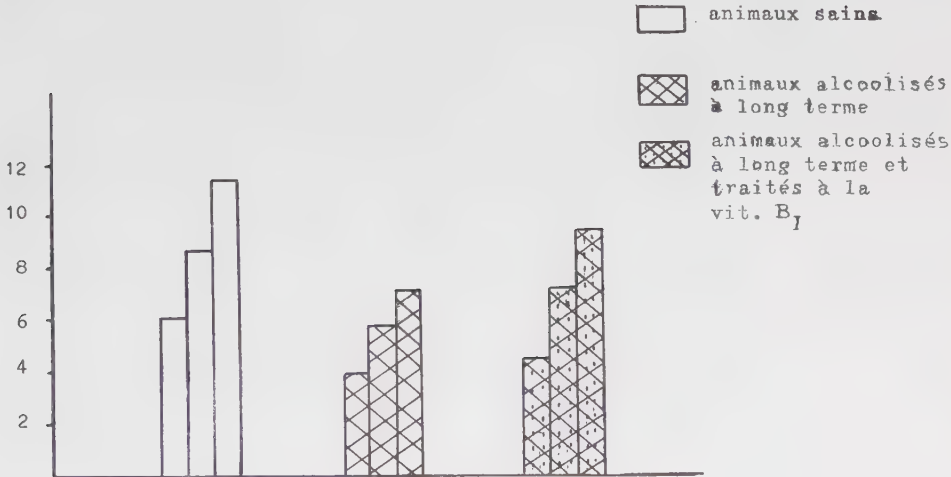


Figure XXII : Perméabilité capillaire chez le Lapin avant et après traitement à la vitamine B₁, temps moyen de diffusion du bleu trypan :
 en haut : Lapins témoins
 en bas : Lapins alcoolisés à long terme

qui ont produit sensiblement la même augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires avant et après l'alcoolisation.

L'alcool à 40° provoque lui-même aussitôt après l'ingestion une augmentation du rythme et de l'amplitude des mouvements respiratoires, puis une nette diminution de l'amplitude entre 1 et 2 heures après l'ingestion.

L'effet dépresseur de la morphine sur le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires est plus accentué après l'alcoolisation.

b - Amines de réveil

L'alcoolisation aiguë ne semble pas modifier l'effet excitant de l'injection sous-cutanée d'amphétamine sur la motilité de la Souris.

V - Neuroleptiques et tranquillisants

L'alcoolisation aiguë potentialise de façon manifeste les effets déprimants des neuro-sédatifs suivants :

- chlorpromazine 6 fois
- réserpine : 2 fois
- butyrophénone 10 fois
- méprobamate 5 fois
- carbamate de méthylpentynol 6 fois

L'effet sédatif propre de l'alcool à 40° est surtout marqué dans l'heure suivant l'ingestion.

VI - Agents convulsivants et antiépileptiques

L'alcoolisation aiguë protège contre la crise convulsive expérimentale provoquée par électrochoc ou par injection de pentétrazol ; il faut alors doubler le voltage du courant à appliquer ou la dose de pentétrazol à injecter pour provoquer la crise chez la totalité des animaux.

Elle provoque une nette augmentation de l'activité anti-épileptique du phénobarbital chez le Rat.

2 - MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

L'alcoolisation aiguë ne semble pas modifier l'action des médicaments suivants sur la tension carotidienne du Lapin :

- adrénaline et noradrénaline
- éphédrine
- ergotamine et yohimbine
- acétylcholine
- atropine

Elle provoque un léger allongement du temps de résistance au bronchospasme acétylcholinique.

3 - HISTAMINE ET SES ANTAGONISTES

a - Hypothermie après injection sous-cutanée

L'alcoolisation provoquant elle-même une nette hypothermie, nous avons observé une sommation des effets hypothermisants.

b - Bronchospasme histaminique

L'alcoolisation aiguë provoque un léger allongement du temps de résistance.

c - Activité de deux antihistaminiques (mépyramine et prométhazine)

L'alcoolisation aiguë ne modifie pas l'activité antihistaminique de la mépyramine mais augmente nettement celle de la prométhazine, ainsi que son activité sédatrice.

4 - MEDICAMENTS DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

a - Digitaline

L'alcoolisation aiguë ne modifie pas la dose minimale mortelle par infusion lente chez le Cobaye.

b - Intrait de Marron d'Inde

L'alcoolisation aiguë provoque une augmentation de la perméabilité capillaire mais aucune modification de l'activité phlébotonique de l'intrait de Marron d'Inde.

B - INFLUENCE DE L'ALCOOLISATION CHRONIQUE SUR L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

L'alcoolisation chronique a été réalisée chez le Lapin et le Cobaye par ingestion quotidienne d'alcool à 40° cinq jours par semaine, 0,4 ml/100 g pour le Lapin et 0,5 ml/100 g pour le Cobaye, pendant deux mois et demi à trois mois. Les animaux présentaient alors une stéatose diffuse du foie.

L'alcoolisation de dix mois chez le Rat et de deux mois la Souris n'a provoqué aucune atteinte hépatique.

Dans tous les cas, l'ingestion d'alcool a été suspendue 24 heures avant l'administration de tout médicament.

I - MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

I - Anesthésiques généraux et hypnotiques

L'alcoolisation chronique augmente l'activité hypnotique et la toxicité des anesthésiques généraux et hypnotiques (uréthane et penthiobarbital).

II - Anesthésiques locaux

L'alcoolisation chronique augmente de 2 fois l'activité du chl. de cocaïne sur la cornée du Lapin, et de 2,5 fois l'activité du chl. de procaine sur la peau du dos du Cobaye.

Ceci résulte d'une part de l'influence de l'alcoolisation sur la circulation périphérique, augmentation de la perméabilité capillaire et du temps de saignement, et d'autre part d'un retard dans le catabolisme de la molécule anesthésique puisque nous avons mis en évidence une diminution de l'activité procainestérasique du sérum chez le Cobaye.

III - Analgésiques - antiinflammatoires

Chez le Rat alcoolisé pendant dix mois nous n'avons pas observé de différence significative ni dans l'importance du processus inflammatoire ni dans l'activité anti-inflammatoire de la phénylbutazone.

IV - Neuroleptiques et tranquillisants (chlorpromazine et méprobamate).

L'alcoolisation de deux mois, qui crée un état d'imprégnation alcoolique chez la Souris, semble n'apporter aucune modification de l'activité de ces médicaments.

V - Agents convulsivants et antiépileptiques

Nous avons observé une plus grande sensibilité de l'animal alcoolisé à long terme à l'épilepsie expérimentale, réalisée par électrochoc ou par injection de pentétrazol. D'une part, le voltage du courant à appliquer est abaissé, et d'autre part, après injection sous-cutanée de pentétrazol le temps de latence à la production de la crise est nettement diminué.

L'alcoolisation chronique semble élever le seuil d'action du phénobarbital : la dose protégeant tous les animaux de la crise est plus élevée chez les animaux alcoolisés que chez les animaux témoins.

2 - MÉDICAMENTS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME :

a - Médicaments du système sympathique

- adrénaline et noradrénaline
- éphédrine
- ergotamine et yohimbine

L'alcoolisation chronique ne provoque aucune modification de l'action de ces médicaments sur la tension carotidienne du Lapin.

b - Médicaments du système parasympathique

- Acétylcholine :

Nous avons observé chez le Lapin une prolongation de l'action hypotensive et chez le Cobaye une sensibilité plus grande au bronchospasme (25 % de décès à la suite du spasme) Cette sensibilité plus grande des animaux alcoolisés à long terme est due à une diminution de l'activité cholinesthésique.

- Atropine :

Chez le Lapin l'action parasympatholytique de l'atropine est plus prolongée après alcoolisation chronique : 25 à 40 minutes au lieu de 10 à 15 minutes.

3 - HISTAMINE ET SES ANTOGONISTES

a - Hypothermie après injection sous-cutanée

Celle-ci n'est pas modifiée après alcoolisation chronique.

b - Bronchospasme histaminique

Les animaux alcoolisés à long terme présentent une plus grande sensibilité à l'aérosol d'histamine : le temps de résistance n'est pas modifié mais 55 % des animaux sont morts des suites du spasme.

L'histaminasémie n'étant pas modifiée chez les cobayes alcoolisés, il semblerait qu'il y ait une diminution des réactions générales de défense de l'organisme.

e - Activité de deux antihistaminiques (mépyramine et prométhazine)

L'alcoolisation chronique ne modifie pas l'activité antihistaminique de la mépyramine, mais augmente nettement celle de la prométhazine.

d - Iléon isolé de Cobaye alcoolisé à long terme.

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence appréciable de sensibilité de l'iléon de l'animal alcoolisé à long terme ; la dose minimale active d'histamine est sensiblement la même, et les doses croissantes d'histamine provoquent des contractions comparables à celles d'un organe d'animal normal.

4 - MEDICAMENTS DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

a - Digitaline

L'alcoolisation chronique provoque une augmentation de la toxicité de la digitaline ; chez le Cobaye la dose minimale mortelle est diminuée de 20 %.

b - Intrait de Marron d'Inde

L'alcoolisation chronique provoque une augmentation de la perméabilité capillaire et une diminution de l'activité phlébotonique de l'intrait de Marron d'Inde sur cette même perméabilité capillaire.

L'administration de vitamine B₁ après l'alcoolisation chronique a pour effet de réduire l'augmentation de la perméabilité capillaire et d'augmenter l'action constrictrice de l'intrait de Marron d'Inde.

L'ensemble de nos résultats confirme ainsi que l'état pathologique peut intervenir dans l'activité pharmacodynamique des médicaments, l'augmentant ou la diminuant dans des proportions qui ne sont pas toujours prévisibles.

En effet, les différences constatées chez l'animal malade permettent de supposer qu'en clinique humaine on pourra se trouver en présence d'une augmentation de sensibilité aux médicaments. Ceci doit faire craindre un surdosage et inciter à une médication prudente.

L'attention du praticien doit donc être attirée sur certaines hyper ou hyposensibilités médicamenteuses déclenchées par l'intoxication alcoolique aiguë ou par un état pathologique tel que l'alcoolisation chronique, et sur la prudence avec laquelle il doit administrer les dépresseurs du système nerveux central ou les cardiotoniques digitaliques par exemple.

Nos recherches peuvent en outre susciter l'intérêt de ceux qui se préoccupent de la défense contre l'alcoolisme. Certes ce dernier constitue une erreur alimentaire, mais certains faits comme l'augmentation de toxicité de quelques médicaments, la potentialisation des tranquillisants par l'alcool, la diminution de l'activité des phlébotoniques chez les sujets en état d'imprégnation alcoolique, souvent atteints d'affections des veines (varices, hémorroïdes), constituent des arguments supplémentaires pour convaincre le public des inconvénients de l'abus des boissons alcoolisées.

Enfin elles apportent une contribution supplémentaire au domaine de la "pathopharmacodynamie" qui, déjà éclairci chez l'animal tuberculeux ou cancéreux, doit permettre une meilleure compréhension de l'action des médicaments et une connaissance plus juste de leur emploi.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur A. QUEVAUVILLER

Professeur G. VALETTE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALEXANDER H.L., BECK W.B., HOLMES J.R. -
Reactions of sensitized guinea pigs to inhaled antigens .
J. Immunol. 1926, 11, 175.
- 2 - AMBROSE A.M., et DE EDS F. -
Effect of Rutin on permeability of cutaneous capillaries.
J. Pharmacol., 1947, 90, 359.
- 3 - AMOUR F.E. d', et SMITH D.L. -
A method for determining loss of pain sensation.
J. Pharmacol., 1941, 72, 74.
- 4 - ARON E., GARESTIER R., PAOLETTI C., JOBARD P.,
GOSSE Ch., BRETAUDEAU J., et Melle BLUSSON J. -
La responsabilité du fer vinique dans la cytosidérose hépa-
tique.
Revue méd. de Tours, 1961, 13, 177.
- 5 - ASCKENAZY-LELU P. -
Action d'une ingestion modérée et prolongée d'alcool ou de
vin sur la croissance et le poids relatif des organes du Rat.
Journal de Physiologie, 1955, 47, 78.
- 6 - ASCKENAZY-LELU P. -
Action de l'ingestion prolongée de diverses boissons sur
l'endurance du Rat à l'épreuve de la nage.
C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 463.
- 7 - ASCKENAZY-LELU P. -
Action d'un oestrogène sur la consommation spontanée d'une
boisson alcoolisée chez le Rat.
C.R. Acad. Sci., 1958, 247, 1044.

8 - ASCKENAZY-LELU P. -

Comparaison de la résistance physique et de la vitesse d'apprentissage chez le Rat recevant du vin.
Journal de Physiologie, 1959, 51, 554.

9 - ASCKENAZY-LELU P. -

L'alcoolisation chronique expérimentale ; influence exercée par divers facteurs physiologiques sur la consommation spontanée d'alcool chez les animaux de laboratoire.
Arch. Sci. Physiol., 1960, 14, 101.

10 - ASCKENAZY-LELU P. -

Action d'un oestrogène naturel sur la consommation spontanée d'alcool par le Rat.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 506.

11 - ASCKENAZY-LELU P. -

La consommation spontanée d'alcool chez la Ratte au cours du cycle oestral.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 554.

12 - ASCKENAZY-LELU P. GUERIN M.T. -

Action de boissons alcoolisées sur l'activité physiologique de la thyroïde du Rat.
C.R. Soc. Biol., 1960, 154, 1409.

13 - BARRIERE H. -

Recherches expérimentales sur les réactions cutanées de cobayes alcoolisés.
Revue de l'alcoolisme, 1958, 4, 357.

14 - BAUMANN J. -

Accidents de l'anesthésie locale.
L'Odontologie, 1953, 74, 255.

15 - BERNARD Cl. -

Leçons de pathologie expérimentale. 1ère leçon.
Lib. Baillière, 1880, p. 7.

16 - BERNARD Cl. -

Leçons de pathologie expérimentale. 5ème leçon.
Lib. Baillière, 1880, p. 57.

17 - BLANPIN O. -

Oedème au kaolin et acide acétylsalicylique chez le Rat cancéreux.
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 1090.

18 - BOISSIER J. R. -

L'utilisation du test de la traction, test de Julou-Courvoisier,
pour l'étude des psycholeptiques.
Thérapie, 1960, 15, 1170.

19 - BOISSIER J. R., PAGNY J. -

Etude pharmacodynamique d'un neuroleptique majeur : le
Halopéridol.
Thérapie, 1960, 15, 481.

20 - BONAMY C. -

Recherches sur l'hydrolyse de la procaïne par le serum san-
guin.
Thèse Doct. Pharm., Paris, 1950.

21 - BRAUNER R., SORU E., MINCU I., NEGOESCU V., HOANCA
O. et BUZELAN A. -

Cercetari enzimologice in hepatite cronice si ciroze hepatice.
Med. Int. Roumanie. 1960, 11, 1630.

22 - BUCHER Th., REDETZKI H. -

Eine spezifische photometrische Bestimmung von Athylalkohol
auf fermentativem Wege.
Klin. Wochenschrift., 1951, 29, 615.

23 - BULBRING E., WAJDA J. -

Biological comparison of local anaesthetics.
J. Pharmacol., 1945, 85, 78.

24 - BURKARD W. -

Contribution à l'étude de l'histaminase
Thèse Pharm. Univ. Paris, 1954.

25 - CASTAIGNE P., LAPLANE D., KOURILSKY P. -

Rôle de l'alcoolisme dans l'épilepsie.
Arch. Mal. Prof., 1961, 22, 599.

26 - CERTHOUX J., RAMET M. -

A propos de l'alcoolémie. Incidences médico-légales.
Les Annales médico-psychologiques, 1962, 1, 359.

27 - CHARONNAT R., LECHAT P. -

Influence de la température ambiante sur l'anesthésie de
la cornée du Lapin par le chlorhydrate de cocaïne.
Ann. Pharm. Franç., 1952, 10, 75.

28 - CHARONNAT R., LECHAT P. -

Les variations spontanées de la température du Lapin au cours de la journée.

C.R., Soc. Biol., 1952, 146, 386.

29 - CHARONNAT R., LECHAT P. -

Sur le phénomène de réveil de l'anesthésie cornéenne.

Thérapie, 1953, 8, 704.

30 - CHARONNAT R., LECHAT P., -

Nouvelles recherches sur les substances capables de faire réapparaître l'anesthésie cornéenne.

Thérapie, 1954, 9, 54.

31 - CHARONNAT R., LECHAT P. -

Sur le mécanisme de rappel de l'anesthésie cornéenne.

Thérapie, 1954, 9, 58.

32 - DELAY J., DENICKER P., LEYRIC J. -

Dosage d'alcoolémie pratique des malades traités par les neuroleptiques.

Les Annales médico-psychologiques, 1962, 1, 752, .

33 - DUBRISAY J., DARNIS F. -

Les cirrhoses hépatiques expérimentales.

Pathologie Biologie, 1959, 7, p. 1571.

34 - DUCHESNAY G. -

Le risque thérapeutique.

G. Doin et Cie, édit. Paris, 1954.

35 - DURLACK J., QUIVY D., CACHIN M. -

Taux sérique de 5 hydroxytryptamine et cirrhose éthylique.

Rev. Int. Hépatologie, 1958, 8, 421.

36 - EEROLA R. -

The effect of ethanol on the toxicity of hexobarbital thiopental, morphine, atropine and scopolamine.

Thèse Méd. Helsinki, 1961, n° 4.

37 - ETCHEVERRY J. -

Sur l'analgésie par voie percutanée.

Thèse Doct., Pharm., Paris, 1958.

38 - FABRE R., ROUGIER G., ROUGIE J. -

Sur la toxicité comparée du vin et de son eau de vie.

C.R. Soc. Biol., 1950, 144, 1498.

- 39 - FAZEKAS J. F., ALBERT S. N., and ALMAN R. W. -
Influence of chlorpromazine and alcohol on cerebral hemodynamics and metabolism.
Am. J. Med.Sc., 1955, 230, 128.
- 40 - FORNEY R. B., HUGHES F. W., HULPICU H. R. -
Potentiation of ethanol induced depression in dogs by representative ataractic and analgesic drugs.
Quart. J. Stud. Alc., 1963, 24, 1.
- 41 - GABRIL F. G., HOCKMUTH L., TUOHY E. B. -
Emploi intra-veineux de l'alcool en chirurgie.
Anesth. Analg. Réanim., 1951, 8, 547.
- 42 - GARCET S. -
Méthode simple de mesure de l'activité antiinflammatoire.
Thérapie, 1958, 13, 549.
- 43 - GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P., GOGUEL A. -
Quelques problèmes thérapeutiques posés par les associations médicamenteuses au cours du traitement des intoxications aiguës.
Thérapie, 1963, 18, 1051.
- 44 - GREEHOUSE H. R., PILOT M. L. -
Reserpin as adjunct in treatment of alcoholism.
Quart. J. Stud. Alc., 1957, 18, 468.
- 45 - GURSEY D., OLSON R. E. -
Depression of serotonin and norepinephrine levels in brain stem of Rabbit by ethanol.
Proc. Soc. Ex. Biol. Med., 1960, 104, 280.
- 46 - HALPERN B. N. -
Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1942, 68, 351.
- 47 - HAZARD R., RAVASSE J. -
Hydrolyse de la novocaïne par le sérum humain.
C.R. Soc. Biol., 1945, 139, 13.
- 48 - HECKEL E. -
De l'influence des Solanées vireuses en général et de la Belladone en particulier sur les Rongeurs et les Marsupiaux.
C.R. Acad. Sci., 1875, 80, 1608.

49 - HERAUD G. -

La cardiopathie nutritionnelle de l'alcoolisme chronique.
Journée annuelle de Nutrition et de Diététique, Paris,
2 oct. 1961, p. 35.

50 - HOMERE -

Odyssée IV, Coll. La Pléiade, p. 603.

51 - HUDOBRO H. -

Contribution à l'étude de l'histaminase. Activité histaminolytique du sang.

Thèse Pharm., Univ. Paris, 1952.

52 - JOLLIFFE N., JELLINEK E.M. -

Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism
Part. VII : cirrhosis of the liver.

Quart. J. Stud. Alc., 1941, 2, 544.

53 - JOYCE C.R.B., EDGEcombe P.G.E., KENNARD D.A.,
WEATHERALL M., WOODS D.P. -

Potentialiation by phenobarbitone of effects of ethylalcohol on human behaviour.

J. Ment. Sci., 1959, 105, 51.

54 - KINARD F.W., MAY M.G. -

Effect of ethanol on brain and liver enzyme activity.

Am. J. Physiol., 1960, 198, 657.

55 - KLINGMAN G.I., HAAG H.B. -

Studies on severe alcohol intoxication in dogs.

1. - Blood and urinary changes in lethal intoxication.

Quart. J. Stud. Alc., 1958, 19, 203.

56 - KLOTZ P.L. -

Les catastrophes de l'anesthésie locale.

Sem. Hôp. Paris, 1950, 26, 333.

57 - KNAFFL-LENZ E. -

The physiological assay of preparations of digitalis.

J. Pharmacol., 1926, 29, 407.

58 - KOPMAN E., HUGHES F.W. -

Potentiating effect of alcohol on tranquillizers and other central depressants.

A.M.A. Arch. Gen. Psychiat., 1959, 1, 7.

59 - LAROCHE M.J. -

Sur la sensibilité de l'animal tuberculeux à l'activité pharmacodynamique des médicaments.

Thèse Doct. Etat Pharm., Paris, 1957.

60 - LAROCHE M.J. -

Activité des médicaments chez l'animal tuberculeux.

Produits Pharmaceutiques, 1960, 5, 263.

61 - LASSNER J. -

L'analgésie prolongée par l'alcoolisation sous-arachnoïdienne.

Anesth., Analg. Réanim., 1962, 19, 5.

62 - LE BRETON R., RONDEPIERRE J.J., ROBERT R., NIZARD I. -

De l'alcoolémie chez les malades en cours de traitement chimiothérapique.

Annales Médico-psychologiques, 1962, 1, 755.

63 - LECOQ R. -

Prévention et guérison des troubles neuro-musculaires de l'alcoolisme expérimental.

Thérapie, 1946, 1, 229.

64 - LECOQ R. -

Acétyldéhyde et métabolisme de l'alcool éthylique.

Thérapie, 1949, 4, 177.

65 - LECOQ R. -

Variations du taux d'acide pyruvique et d'acétyldéhyde sous l'influence d'une agression alcoolique.

C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 1603.

66 - LECOQ R. -

Rôle de l'acide pyruvique dans l'intoxication alcoolique.

Revue de l'alcoolisme, 1960, 6, 643.

67 - LECOQ R. -

L'hyperpyruvicémie, facteur humoral de l'intoxication éthylique.

Alimentation et la vie, 1960, p. 67.

68 - LECOQ R., CHAUCHARD P., MAZOUÉ H. -

Recherches chronaximétriques sur l'action qu'exercent quelques psycholeptiques et psychotoniques sur les effets

nerveux de l'alcool éthylique.

Ann. Pharm. Franç., 1962, 20, 607.

69 - LECOQ R., CHAUCHARD P., MAZOUÉ H. -

Action de quelques psychotropes sur le traitement de l'alcoolomanie.

Revue de l'alcoolisme, 1962, 8, 292.

70 - LECOQ R., CHAUCHARD P., MAZOUÉ H. -

Etude chronaximétrique du comportement expérimental de quelques psycholeptiques sur les effets de l'alcool.

C.R. Acad. Sci., 1962, 254, 941.

71 - LECOQ R., CHAUCHARD P., MAZOUÉ H. -

Etude chronaximétrique expérimentale de l'action de quelques sédatifs minéraux ou végétaux et des effets associés de l'alcool éthylique avec ou sans disulfirame.

C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 1403.

72 - LEDERMANN S. -

Toxicité du vin et de l'eau de vie.

Population, 1954, 9, 339.

73 - LETTERON N. -

Contribution à l'étude du phénomène de rappel de l'anesthésie cornéenne chez le Lapin.

Thèse Univ. Pharm., Paris, 1963.

74 - LEVY J. -

Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons.

Bull. Soc. Chim. Biol., 1935, 17, 13.

75 - LEVY J., MICHEL E. -

Sur l'hydrolyse enzymatique de l'atropine.

Bull. Soc. Chim. Biol., 1945, 27, 570.

76 - L'HERMITTE J. -

L'alcoolisme expérimental.

Bull. Acad. Méd. 1953, 137, 359.

77 - LICKINT F. -

Kam die Alkoholwirkung durch Medikamente gesteigert werden ?

Das Deutsche Gesundheitswesen, 1959, 15, 665.

- 78 - LOISELEUR J., PETIT M. -
 Ethylisme expérimental de la Souris.
 C.R. Soc. Biol., 1947, 141, 568.
- 79 - MARBACH G., SCHAFF G., SCHWERTZ M.T. -
 Effets de l'alcool et de la caféine sur la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire au cours du sommeil.
 C.R. Soc. Biol., 1962, 156, 1522.
- 80 - MAYER G. -
 Cirrhose et expérimentation. Réalisation expérimentale des cirrhoses.
 Rev. Int. Hépat., 1952, 2, 818.
- 81 - MIRONE L. -
 Dietary deficiency in mice in relation to voluntary alcohol consumption.
 Quart. J. Stud. Alc., 1957, 18, 552.
- 82 - MIRONE L. -
 The effect of ethyl alcohol on growth and voluntary consumption of alcohol by successive generations of mice.
 Quart. J. Stud. Alc., 1958, 19, 388.
- 83 - MOUKHTAR A. -
 De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons sensitives cutanées.
 C.R. Soc. Biol., 1909, 66, 127.
- 84 - MOURIQUAND G., EDEL V. -
 Valeur des vitamines dans la prévention et le traitement des accidents causés par l'alcool.
 Journées thérapeutiques de Paris 1958, p. 53.
- 85 - MOURIQUAND G., EDEL V., CHIGHIZOLA R. -
 Recherches expérimentales sur l'imprégnation nutritionnelle éthylique.
 C.R. Soc. Biol., 1958, 152, 1141.
- 86 - MOYERS J., THAYER C.B. -
 Les effets de l'absorption chronique d'alcool sur l'anesthésie.
 Anesth. Analg. Réanim., 1963, 20, 492.
- 87 - MUNDELEER P. -
 L'alcool en anesthésie.
 Anesth. Analg. Réanim., 1951, 8, 687.

88 - OLSON R. E., GURSEY D., WESTER J. W. -

Une déficience dans le métabolisme du tryptophane dans l'alcoolisme chronique.

Revue de l'alcoolisme, 1961, 7, 250.

89 - OLSZYCKA L. -

Répartition de l'alcool éthylique dans le système nerveux central du Rat.

C.R. Soc. Biol., 1940, 133, 364.

90 - PAGET M. -

Les réactions de floculation et la détermination du pouvoir enzymatique du sérum dans l'exploration fonctionnelle du foie.

La Documentation du Biologiste Praticien, 1950-1951, 4-5, 181.

91 - PARANDEL M. -

Remarques sur les aliments, boissons, remèdes et poisons vivants et morts.

Bull., Int. du vin, juil. 1930.

92 - PARIS R., VAIREL E. -

Action comparée du Rutoside et de quelques dérivés flavoniques sur la résistance et la perméabilité capillaires.

Ann. Pharm. Franç., 1949, 7, 510.

93 - PARROT J. L., GALMICHE P. -

Action de la vitamine P sur le temps de saignement.

C.R. Soc. Biol., 1945, 139, 948.

94 - PATEY R., DANON G., CORMIER M. -

Modifications biologiques apportées chez le Porc par la consommation journalière de vin rouge.

C.R. Acad. Méd., 23 janv. 1962.

95 - PESTEL M. -

Syndrôme musculaire aigu observé chez les alcooliques chroniques.

Presse Médicale, 1962, 70, 2485.

96 - QUEVAUVILLER A. -

La pathopharmacodynamie.

Presse Médicale, 1962, 70, 923.

97 - QUEVAUVILLER A. -

Les médicaments agissent-ils sur un organisme malade

comme sur un organisme sain ? La pathopharmacodynamie.
Revue Médicale du Moyen-Orient, 1963, n° 2, 147.

98 - QUEVAUVILLER A., BOURRINET P. -

Influence de l'alcoolisme aigu et chronique sur l'activité
des anesthésiques locaux chez le Lapin et le Cobaye.
Thérapie, 1962, 17, 1219.

99 - QUEVAUVILLER A., BOURRINET P. -

Etude chez l'animal de l'influence de l'alcoolisation aiguë
et chronique sur l'activité de quelques anesthésiques géné-
raux et neuro-sédatifs.
Anesth. Analg. Réanim., sous presse.

100 - QUEVAUVILLER A., GARCET S. -

Synergie pentobarbital et N benzyl β chlorpropionamide.
J. Physiol. (Paris) 1956, 48, 693.

101 - QUEVAUVILLER A., SEGALIN F. -

Technique de mesure des variations de l'excitabilité du
nerf moteur sous l'influence des anesthésiques locaux.
Thérapie, 1952, 7, 44.

102 - REGNIER J. -

Méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux.
Thèse Doct. Méd. Paris, 1929.

103 - ROGERS W.N. -

Changes in liver and spleen of normal and allergic rabbits
after intraparenchymal injections of serum, and the modifi-
cations induced by administration of alcohol.
Quart. J. Stud. Alc., 1946, 7, 325.

104 - ROSENFELD G. -

Potentiation of the narcotic action and acute toxicity of
alcohol by primary aromatic monoamines.
Quart. J. Stud. Alc., 1960, 21, 584.

105 - ROUET C. -

L'anesthésie chez l'alcoolique.
Cahiers d'Anesthésiologie, 1956, 3, 629.

106 - ROUGIE J. -

Toxicité du vin et de son eau de vie.
Thèse Méd. Bordeaux 1950.

- 107 - RUSSEK H.I., NAEGELE Ch F., REGAN F.D. -
Alcohol in the treatment of angina pectoris.
J. Amer. Med. Ass., 1950, 143, 355.
- 108 - SMITH J. W., LOOMIS T. A. -
The potentiating effect of alcohol on thiopental induced sleep.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1951, 78, 827.
- 109 - STEDMAN E., WHITE E. -
Comparison of the cholinesterase activity of the blood from various species.
Bioch. J., 1933, 27, 1055.
- 110 - THEIL P. -
Un mythe qu'il faut détruire : "le whisky bon pour le coeur".
La Médecine praticienne, 1963, n° 239, 13.
- 111 - TIFFENEAU M., LEVY J., BROUN D. -
Influence des variations de la réserve alcaline et du pH sur quelques actions pharmacodynamiques centrales et périphériques.
Arch., Int., Pharmacodyn. Thérap., 1930, 38, 463.
- 112 - TISSOT R. -
Monoamines et système nerveux central.
L'Encéphale, 1960, 50, n° 2 p. 105, n° 3 p. 205.
- 113 - TROUSSEAU A. -
De l'alcoolisme.
Clinique médicale de l'Hôtel Dieu, ch. LIII.
Lib. Baillière, 1877, p. 376.
- 114 - UNGAR G. -
Action of drugs on bleeding time.
J. Physiol. (Londres), 1944, 103, 18.
- 115 - VALETTE G. -
Sur quelques benzhydrylamine et phénylbenzylméthylamines alcoxylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique.
Thèse Doct. Pharm., Paris, 1926.
- 116 - VINCENT D., SEGONZAC G., de PRAT J. -
La cholinestérase du sérum, son dosage. Intérêt clinique de son étude.
Ann. Biol. Clinique, 1944, 2, 35.

117 - ZIRKLE G.A., KING P.D., Mc ATEE O.H.B., VAN
DYKE R. -

Effects of chlorpromazine and alcohol on coordination and
judgment

Med. Ass., 1959, 171, 1496.

Mc ATEE O.H.B., KING P.D., VAN

Meprobamate and small amounts of alcohol. Effects on
human ability coordination and judgment.

J. Amer. Med. Ass., 1960, 173, 1823.

oOo



